

Entwicklung eines bifunktionalen Wirkstoffs: Antiangiogenese trifft Photozytotoxizität

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Alexander Wilbuer
aus Lüdinghausen

Marburg/Lahn 2012

Mehr als die Vergangenheit interessiert
mich die Zukunft, denn in ihr gedenke
ich zu leben.

(Albert Einstein)

Danke. . .

. . . an meinen Doktorvater Prof. Dr. Eric Meggers, weil ich mit Ihnen über insgesamt vier-
einhalb Jahre die spannendste Chemie der Welt entdecken durfte, weil Sie mich durch Ihre
Begeisterung für die Chemie zu Höchstleistungen angetrieben haben und weil Sie mich bei
meinem Forschungsaufenthalt in den USA uneingeschränkt unterstützt haben.

. . . an Herrn Prof. Dr. Jörg Sundermeyer für die Übernahme des Zweitgutachtens. Auch wenn
es Ihnen eigentlich nur zusätzliche Arbeit macht hoffe ich, dass es trotzdem eine kurzweilige
Lektüre wird.

. . . to Prof. Dr. Ronen Marmorstein and his research group. Besides being outstanding re-
searchers you guys were absolutely amazing! I learned so much from you (especially about
DNA gels ;-)), and I have had a great time being a part of the lab with Jasna, Glenn, Dave,
Adam, Cherryll, Yong, Emily, and so many more.

. . . an alle Kooperationspartner: Ohne die Zebrafischexperimente von Prof. Dr. Christoph
Bagowski, Danielle Vlecken und Daan Schmitz, ohne die Berechnungen von Prof. Dr. Fren-
king und Dr. Mehmet Ali Celik, ohne die medizinischen Experimente von Prof. Dr. Matthias
Ocker und Anna-Lena Merkel, ohne alle biologischen Experimente von Anja Kastl. . . ohne
EUCH wäre diese Arbeit nur halb so spannend gewesen!

. . . an alle meine Vertiefer und Bachelorstudenten: Veronika, Axel, Sabrina, Markus, Linda
und Jennifer, ihr habt einen erheblichen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen!

. . . an Katja Kräling, Ina Pinnschmidt und Andrea Tschirch, die guten Seelen des Arbeits-
kreises: Egal was zu organisieren oder zu besorgen war, ihr habt immer gewusst was zu tun ist.

. . . an Klaus Pützer, Gerd Häde, Dr. Xiulan Xie, Jan Bamberger, Natalia Fritzler, Dr. Uwe
Linne, Radostan Riedel und Dr. Klaus Harms: Was wäre der Fachbereich Chemie ohne seine
absolut exzellenten Service-Abteilungen? Erst wenn man einen anderen Fachbereich kennen-
gelernt hat weiß man eure Arbeit und euren Einsatz wirklich zu schätzen! Ihr seid Weltklasse!

... an alle Korrekturleser: Marianne Wenzel, Sebastian Blanck, Manuel Streib, Florian Ritterbusch und Jennifer Mathis.

... an meine Gruppe: Insgesamt hatte ich eine gute Zeit mit euch! Ein besonders großer Dank geht an Anja, weil mir unser gemeinsames Knobeln und Rätselraten richtig viel Spaß gemacht hat, und Janne, weil du mit mir die Fahnen im Großraumlabor hochgehalten hast. It also has been a great pleasure to meet and work with all our international group members. It was really exciting to learn more about Chinese, American, Serbian, Australian, Japanese, and Indian culture. I wish you guys all the best!

... um es mit den Worten von Erich Fried zu sagen: „Für die Welt bist du irgendjemand, aber für irgendjemand bist du die Welt.“ Ihr seid meine Welt Mama, Papa, Eva & Andreas, Jenny, Fabi und Noa. Und dann sind da noch so viele Menschen mehr, die das Leben lebenswert machen: MR – Ela, Thomas, Johannes, Olli (aka. Carsten Senn – ich werde das wohl NIE vergessen ☺), HW, Martin; LH – Sven, Sandra, Judith, Johannes...

Publikationsliste

Teile dieser Arbeit wurden in Fachzeitschriften in Form von Peer-Review Artikeln veröffentlicht, oder auf Konferenzen als Poster präsentiert.

Peer-Review Artikel

- A. Kastl, **A. Wilbuer**, A. L. Merkel, L. Feng, P. Di Fazio, M. Ocker, E. Meggers, „Dual Anticancer Activity in a Single Compound: Visible-Light-Induced Apoptosis by an Antiangiogenic Iridium Complex“, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1863–1865.
- L. Feng, Y. Geisselbrecht, S. Blanck, **A. Wilbuer**, G. E. Atilla-Gokcumen, P. Filipakopoulos, K. Kräling, M. A. Celik, K. Harms, J. Maksimoska, R. Marmorstein, G. Frenking, S. Knapp, L.-O. Essen, E. Meggers, „Structurally Sophisticated Octahedral Metal Complexes as Highly Selective Protein Kinase Inhibitors“, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5976–5986.
- **A. Wilbuer**, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, K. Harms, C. P. Bagowski, E. Meggers, „Iridium Complex with Antiangiogenic Properties“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 22, 3839–3842. **VIP** Artikel und **Innencover**.
- N. Pagano, E. Y. Wong, T. Breiding, H. Liu, **A. Wilbuer**, H. Bregman, Q. Shen, S. L. Diamond, E. Meggers, „From Imide to Lactam Metallo-pyridocarbazoles: Distinct Scaffolds for the Design of Selective Protein Kinase Inhibitors“, *J. Org. Chem.* **2009**, 17, 4883–4993.

Poster

- 5th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry. Posterpräsentation (Bochum, 04.-09. Juli 2010).
- Annual Meeting on Frontiers in Medicinal Chemistry. Posterpräsentation (Münster, 14.-17. März 2010).

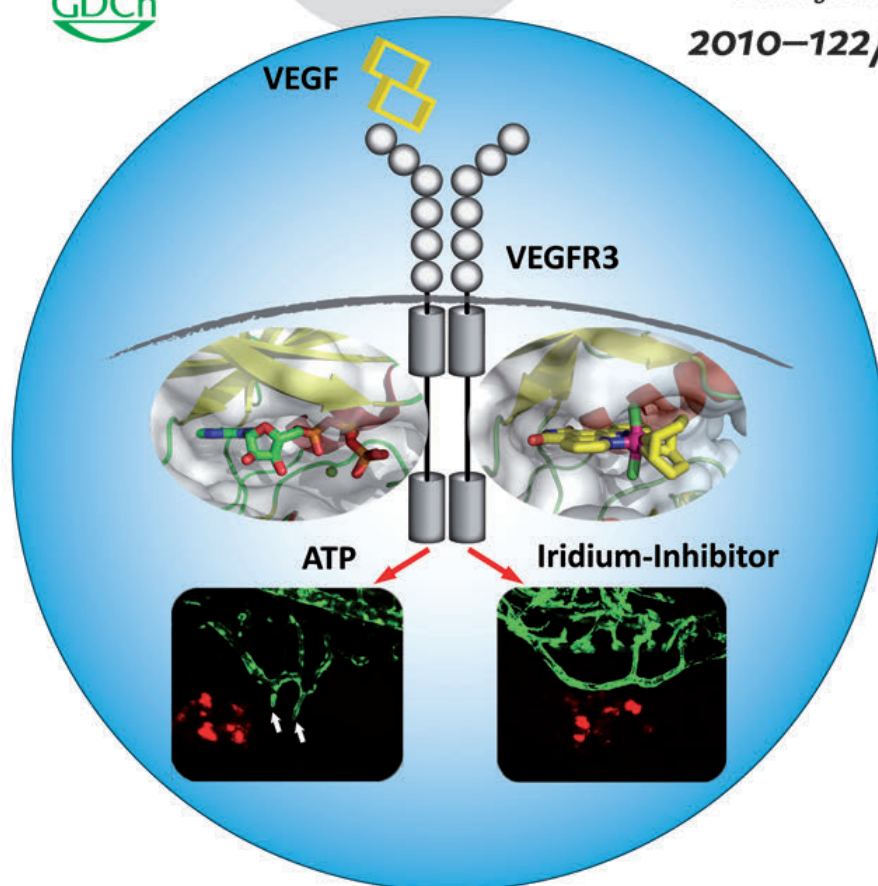
Angewandte Chemie

Eine Zeitschrift der Gesellschaft Deutscher Chemiker



www.angewandte.de

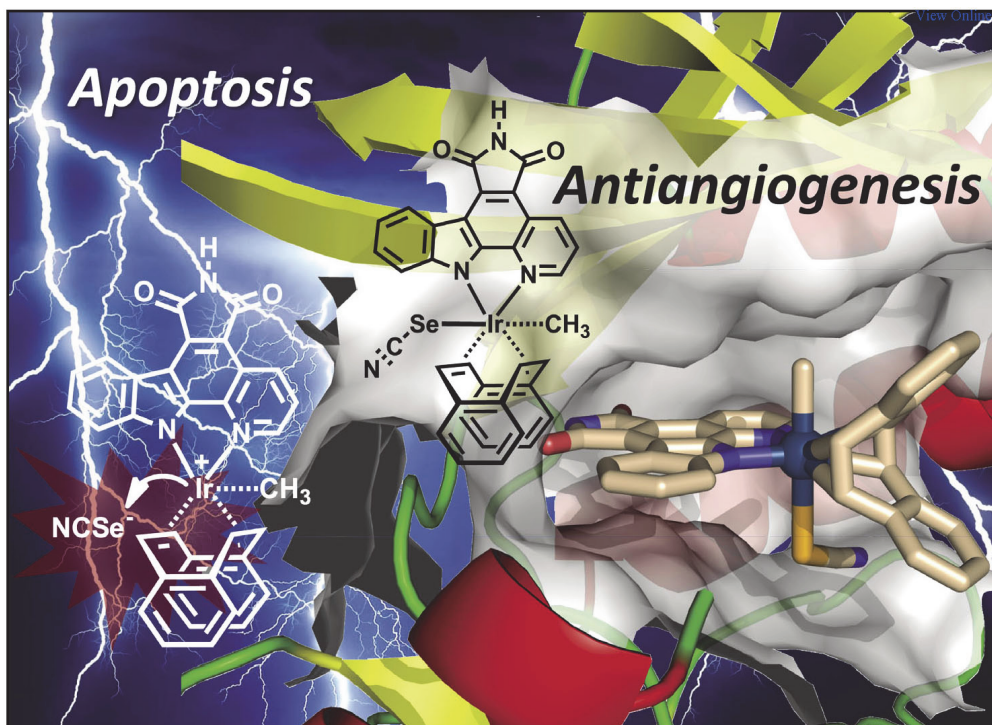
2010–122/22



Organoiridiumkomplexe ...

... sind bemerkenswerte Grundgerüste für das Design von Enzyminhibitoren. E. Meggers et al. beschreiben in der Zeitschrift auf S. 3928 ff. einen Iridiumkomplex als nanomolaren und selektiven Inhibitor für die Rezeptor-Proteinkinase VEGFR3 (Flt4). Der ungiftige, oktaedrisch koordinierte Iridium(III)-Komplex, synthetisiert durch eine stereoselektive oxidative Addition an eine quadratisch-planar koordinierte Iridium(I)-Vorstufe, behinderte die Blutgefäßbildung in zwei unterschiedlichen Zebrafisch-Angiogenesemodellen.

WILEY-VCH



Showcasing research from Eric Meggers' laboratory,
Philipps-Universität Marburg, Germany

Dual anticancer activity in a single compound: visible light-induced
apoptosis by an antiangiogenic iridium complex

An organometallic compound is identified in which the metal
exerts two independent functions: as a structural scaffold for the
specific inhibition of protein kinases resulting in antiangiogenesis,
together with a visible-light-induced photoreactivity which
triggers apoptosis in cancer cells. Such a dual and complementary
anticancer activity united in a single compound might lead to drug
candidates with novel antitumor properties.

As featured in:



See Eric Meggers *et al.*,
Chem. Commun., 2012, **48**, 1863.

RSC Publishing

www.rsc.org/chemcomm

Registered Charity Number 207890



Philipps
Universität
Marburg

FOR 630

Discovery of an Iridium Complex as a Highly Selective Flt4 Kinase Inhibitor

A. Wilbuer,^a D. H. Vlecken,^b D. J. Schmitz,^b C. P. Bagowski,^b and E. Meggers^a

^a Philipps-Universität Marburg, Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg, Germany.
^b Leiden University, Wassenaarseweg 64, 2333 AL Leiden, The Netherlands.



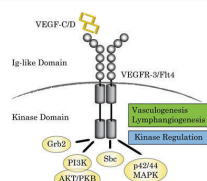


Figure 1: Schematic Signaling Pathway of VEGFR-3/Flt4.

Motivation

Angiogenesis (the formation of new blood vessels from existing ones) is a vital process in the progression of cancer from small, localized neoplasms to larger, growing, and potentially metastatic tumors. The protein kinase Flt4, also known as Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 (VEGFR3), triggers lymph-angiogenesis, vasculogenesis, proliferation, migration, and survival in lymphatic endothelial cells, and there is also evidence that Flt4 plays a role in maintaining vascular integrity by modulation KDR-activity. Therefore, the inhibition of VEGFR3/Flt4 is an interesting goal for medicinal chemists.^[1, 2]

Pure organic compounds are widely used in medicinal chemistry. The synthesis of globular structures is still a field of high complexity and is often closely connected to challenging stereospecific synthesis. Therefore, it is desirable to have an intrinsic globular motif like an “octahedral carbon”.

Octahedral Carbon?

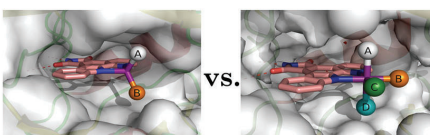
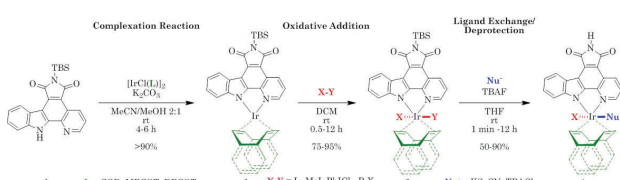


Figure 2: Comparison of tetrahedral and octahedral scaffolds with a pharmacophore ligand and their ability to fill the three dimensional space in enzymes' active sites.

Metal complexes allow the synthesis of octahedral scaffolds that form globular shapes to get optimal access to the three dimensional space of an enzymes' active site. 24 stereoisomers are available to arrange organic ligands in a proper way to fine-tune affinity and selectivity.

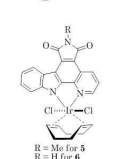
Modular Synthesis

The so called pyridocarbazole pharmacophore ligand **1** undergoes a complexation reaction to Ir(I)-complex **2** followed by a subsequent stereoselective oxidative addition to the *trans* complex **3**. The final Ir(III)-complex **4** can be obtained by ligand exchange reactions and subsequent deprotection.^[3]



Scheme 1: Highly modular synthesis of potential iridium inhibitors for the kinase Flt4.

Biological Experiments



Compound **6**
IC₅₀ (Flt4) = 125±23 nM
IC₅₀ (Pim1) = 560±8 nM
IC₅₀ (GSK3α) = 338±42 nM

Compound **5**
IC₅₀ (Flt4) = 1020±280 nM

Figure 4: Control compound **5** and the biological active compound **6** with the IC₅₀ values for selected kinases at 250 μM ATP.

kinase selectivity profile

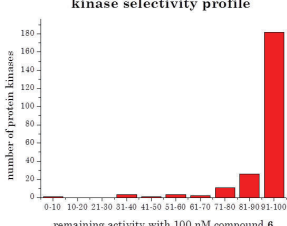


Figure 5: Kinase selectivity profile of compound **6** (100 nM) determined by *Millipore* (KinaseProfiler) at an ATP concentration of 10 μM.^[3]

Conclusion

We herein presented the first kinase inhibitor, in particular for the kinase Flt4, based on an octahedral iridium complex. The high *in vitro* selectivity, presumable due to the overall scaffold rigidity, combined with the distinct *in vivo* biological activity indicates that organo-iridium complexes such as **6** are falsely neglected as scaffolds for the development of enzyme inhibitors.

References

- [1] A. K. Olsson, A. Dimberg, J. Kreuger, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2006**, 7, 359-371.
- [2] M. Kowanetz, N. Ferrara, *Clin. Cancer Res.* **2006**, 12 (17), 5018-5022.
- [3] A. Wilbuer, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 122, 3839.

Acknowledgement

We thank the DFG (FOR630) and the NIH (GM071695) for financial support.

References

- [1] A. K. Olsson, A. Dimberg, J. Kreuger, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2006**, 7, 359-371.
- [2] M. Kowanetz, N. Ferrara, *Clin. Cancer Res.* **2006**, 12 (17), 5018-5022.
- [3] A. Wilbuer, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 122, 3839.

Acknowledgement

We thank the DFG (FOR630) and the NIH (GM071695) for financial support.

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von November 2008 bis April 2012 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg in der Arbeitsgruppe und unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Eric Meggers.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
als Dissertation am _____ angenommen.

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Eric Meggers

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Jörg Sundermeyer

Tag der mündlichen Prüfung: Mittwoch, 30. Mai 2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einordnung der Arbeit und Aufgabenstellung	1
2	Stand der Forschung	6
2.1	Biologisch aktive Iridiumverbindungen	6
2.2	Bioanorganische Photochemie – PACT	18
2.3	Proteinkinasen – VEGFRs	21
3	Eigene Arbeiten	25
3.1	Iridiumkomplexe mit antiangiogenen Eigenschaften	25
3.1.1	VEGFR-Inhibitoren – Die erste Generation	25
3.1.2	Die zweite Generation – Variation des Olefinliganden	42
3.1.3	Die dritte Generation – Modifizierte Pyridocarbazole	57
3.2	Duale Antikrebsaktivität in einem einzigen Komplex	66
4	Zusammenfassung und Ausblick	74
4.1	Organoiridium-Kinaseinhibitoren	74
4.2	Photoinduzierte Zytotoxizität	78
5	Experimenteller Teil	81
5.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften und -techniken	81
5.2	Spektroskopische und analytische Methoden	81
5.3	Synthese von Liganden und Vorläuferkomplexen	83
5.4	Synthese von Iridium(I)-Komplexen	113
5.5	Synthese von Iridium(III)-Komplexen	119
5.6	Synthese biologisch relevanter Iridium(III)-Komplexe	143
5.7	Biologische Experimente	160
5.7.1	Kinaseassays	160
5.7.2	Zytotoxizitätsmessungen	160
5.7.3	Zebrafisch-Experimente	161
6	Literatur	163
	Anhang	176
A	Abkürzungsverzeichnis	177

B Übersicht synthetisierter Verbindungen	182
C Kristallstrukturdaten	189
D Screening-Ergebnisse	197
E Wissenschaftlicher Werdegang	203

1. Einordnung der Arbeit und Aufgabenstellung

Schon im antiken Griechenland und China wurden Minerale als Arzneistoffe eingesetzt.^[1,2] Die ältesten dokumentierten Beispiele für die Verwendung anorganischer Substanzen in der Medizin sind Auripigment (As_4S_6) und Realgar (As_4S_4 , Abbildung 1a), die bei der Behandlung von Geschwüren durch HIPPOKRATES im 5. Jahrhundert v. Chr. beschrieben wurden.^[2,3] Im Laufe der Jahrhunderte fanden weitere Salze und Metalle wie Goldcyanid (z.B. gegen Tuberkulose) und kolloidales elementares Gold (z.B. gegen Syphilis), Anwendung in der Medizin, die teilweise auch heute noch eingesetzt werden.^[4] Mitte des 20. Jahrhunderts testeten DWYER *et al.* zum ersten Mal erfolgreich komplexe Ruthenium-Koordinationsverbindungen (Abbildung 1b), die eine bakteriostatische, bakterizide oder antitumor Wirkung zeigten. Des Weiteren wurde bei hohen Dosen dieser Rutheniumkomplexe Paralyse und Fehlfunktion der Atemwege in Mäusen beobachtet, die wahrscheinlich auf die Inhibierung der Acetylcholinesterase zurückzuführen sind.^[5–10] Etwa 25 Jahre später publizierten KÖPF und KÖPF-MAIER Titanocen- und Ferrocenverbindungen (Abbildung 1c), die die ersten metallorganischen Verbindungen mit medizinischer Anwendung darstellten und kanzerostatische Eigenschaften zeigten.^[11–14] Alle diese Pionierarbeiten bildeten das Fundament für einen Aspekt der anorganischen Chemie, der heute im allgemeinen als Bioanorganik bezeichnet wird. Der prominenteste und am intensivsten untersuchte Vertreter der Bioanorganik ist Cisplatin, das 1978 durch B. ROSENBERG entdeckt wurde und bis heute in antineoplastischen Therapien eingesetzt und von annähernd 80 000 wissenschaftlichen Artikeln thematisiert oder erwähnt wird.^[15,16] Heute ist die Bioanorganik ein außerordentlich lebendiges und dynamisches Forschungsgebiet, das international reges Interesse geweckt

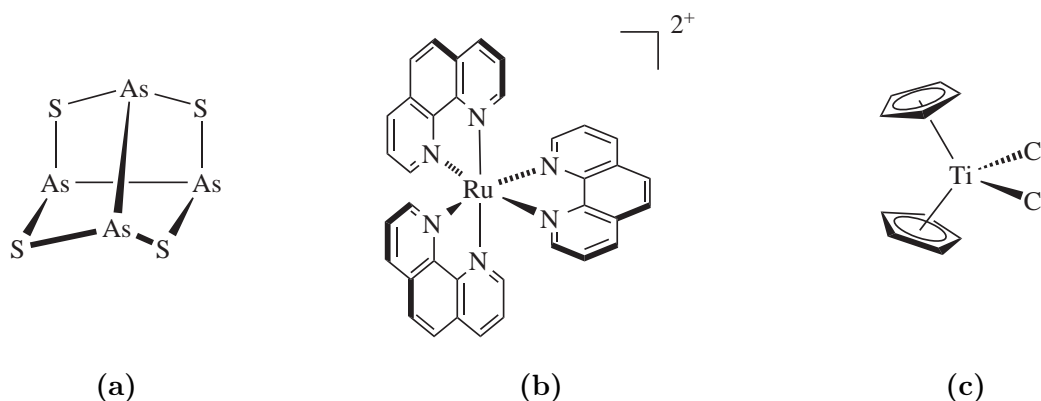


Abbildung 1 Strukturen der ersten verwendeten anorganischen Verbindungen in der Medizin: (a) Realgar als erstes Mineral, (b) 10-Phenanthrolin-Ruthenium(II)-perchlorat als erste Koordinationsverbindung und (c) Titanocendichlorid als erste Organometallverbindung.

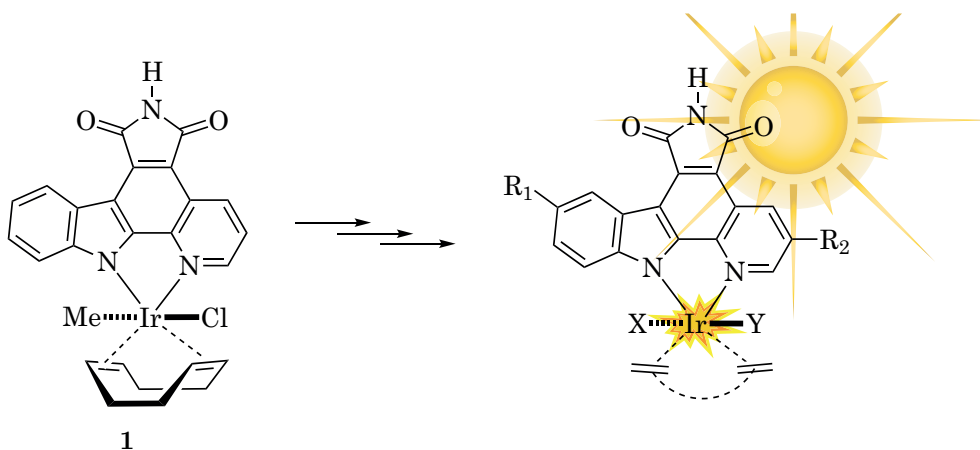
hat. Einzigartige Eigenschaften wie strukturelle Komplexität, ungewöhnliche Reaktivität, die Verfügbarkeit von Radioisotopen oder spezifische spektroskopische Signaturen machen Metallkomplexe außerordentlich interessant für die Detektion, Modulation und Abbildung biologischer Prozesse.^[17,18]

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Modulation biologischer Prozesse durch organometallische Verbindungen, wobei strukturelle Komplexität und ungewöhnliche Reaktivität von Metallkomplexen die zentralen Aspekte darstellen sollen.

Strukturelle Komplexität: Aufbauend auf meine Diplomarbeit,^[19] bei der eine Synthesestrategie zum Aufbau oktaedrischer Iridium(III)-Komplexe etabliert und die grundsätzliche Eignung dieser Komplexe als Enzyminhibitoren validiert wurde, sollte ein organometallischer Kinaseinhibitor entwickelt werden. Ausgangspunkt war dabei Leitstruktur **1** (Schema 1), die eine gewisse Affinität zu den VEGFR-Proteinkinasen (VEGFR1/Flt1, VEGFR2/KDR und VEGFR3/Flt4) besitzt.^[19,20] Diese Leitstruktur sollte, idealerweise unterstützt durch Co-Kristallisation, mit Hilfe von Struktur-Aktivitätsbeziehungen, Vergleich mit bekannten VEGFR-Inhibitoren und deren Überlagerung in den aktiven Taschen der Kinasen zu einem hoch selektiven und potenten Inhibitor weiterentwickelt werden. Neben der Selektivität und Potenz sollten außerdem pharmakokinetische Eigenschaften wie Löslichkeit und Bioverfügbarkeit berücksichtigt werden.

Ungewöhnliche Reaktivität: Parallel dazu sollten ausgewählte Iridium(III)-Komplexe auf ungewöhnliche Reaktivität und deren Nutzung in biologischen Systemen überprüft werden. Insbesondere die selektive Aktivierbarkeit durch Licht sollte untersucht und forciert werden. Als kritischer Parameter sollte dabei unter Anderem die Anregungswellenlänge berücksichtigt werden, da sehr kurzwelliges Licht einerseits nicht sehr tief in Gewebe eindringen kann, was eine Anwendung in der Medizin deutlich erschwert, und andererseits von sich aus gewebeschädigend ist und damit unerwünschte Nebenwirkung verursacht.

Modulation biologischer Prozesse: Koordinations- und metallorganische Verbindungen die als Enzyminhibitoren dienen oder zytostatische bzw. zytotoxische Eigenschaften aufweisen sind in der Literatur seit vielen Jahren bekannt und wurden auf ihre Antikrebswirkung



Schema 1 Leitstruktur **1** für die VEGFR-Kinasen, speziell Flt4. Schematische Darstellung der optimierbaren Positionen der Leitstruktur und der lichtinduzierten Reaktivität.

überprüft.^[5,10,11,15,21] Verbindungen die zwei vollkommen unterschiedliche Mechanismen nutzen um biologische Prozesse zu modulieren und durch die Kombination beider Funktionen möglicherweise sogar synergistische Effekte hervorrufen sind jedoch bisher unbekannt.^[18] Diese besondere Herausforderung sollte in dieser Arbeit durch die Kombination von struktureller Komplexität mit ungewöhnlicher Reaktivität in einer einzigen Verbindung angegangen werden, um einen bifunktionellen Iridium(III)-Komplex zu generieren.

Summary

Substitutionally inert metal complexes are promising emerging scaffolds for targeting enzyme active sites.^[22] Over the last several years, our research group has demonstrated that inert ruthenium(II) complexes can serve as highly selective nanomolar and even picomolar inhibitors of protein kinases.^[23] Octahedral metal coordination geometries in particular offer new gateways to design rigid, globular molecules with defined shapes that can fill protein pockets such as enzyme active sites in a unique fashion.^[24] However, the large number of possible stereoisomers does not only provide new structural opportunities, but also poses a formidable challenge because of the limited ability to control the stereochemistry in the cour-

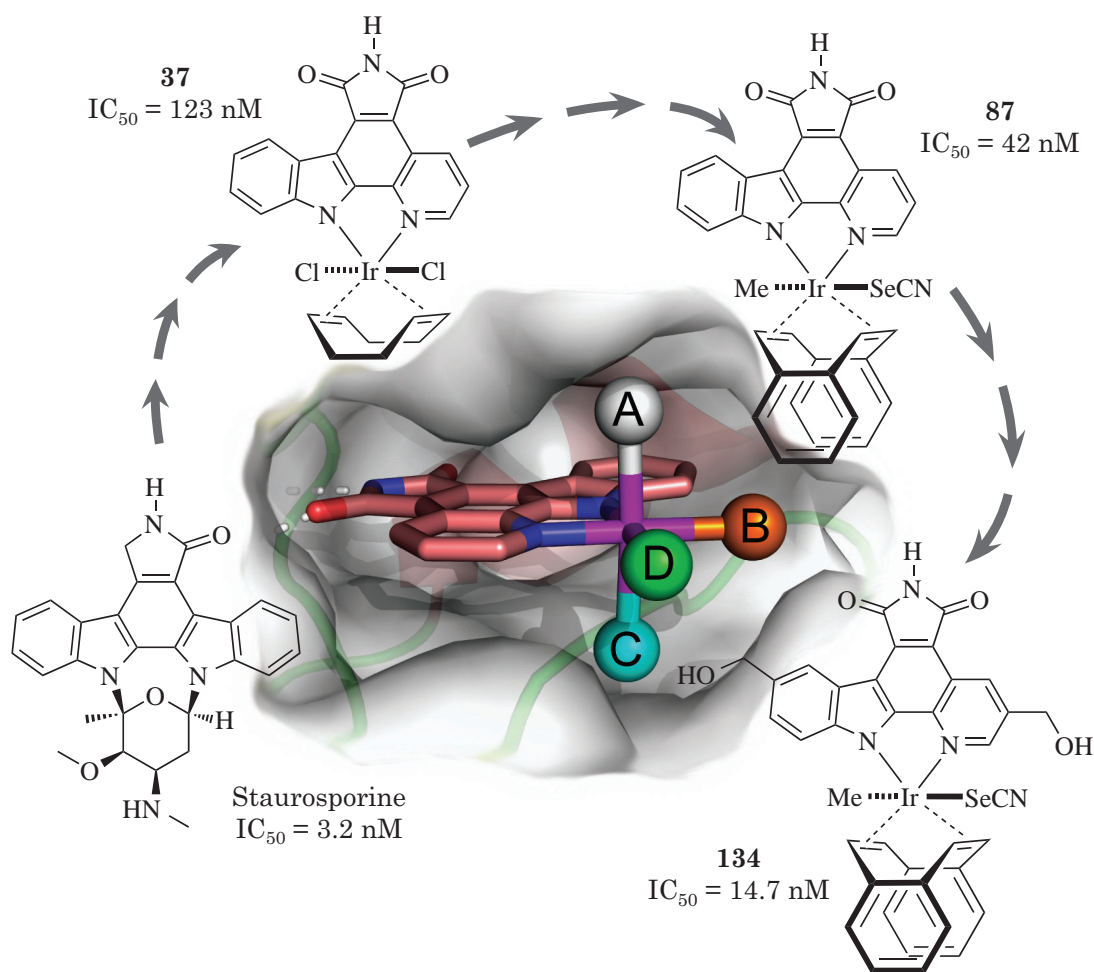


Figure 1 Development of highly selective Flt4 inhibitors. Based on staurosporine as a template the organoiridium complexes **37**, **87**, and **134** were synthesized through oxidative addition as key synthetic step. In addition, the inhibitor of the second generation (complex **87**) turned out to be highly photocytotoxic.^[25–27]

se of ligand exchange reactions.^[28] A continued progress in this area of inorganic medicinal chemistry therefore requires the development of strategies for the stereocontrolled synthesis of octahedrally coordinated metal complexes.

Although most of our previous efforts were focused on ruthenium(II) complexes, we envisioned that octahedral iridium(III) complexes might be attractive scaffolds for two reasons: First, coordinative bonds with Ir^{III} tend to be very inert^[29] and therefore Ir^{III} complexes should be able to serve as stable scaffolds for the design of enzyme inhibitors.^[30–34] Second, octahedral Ir^{III} complexes can be accessed from square-planar Ir^I complexes by stereoselective oxidative addition reactions.^[35] This factor provides a powerful tool to control the stereochemistry of octahedral Ir^{III} complexes.

Herein, we present the discovery of bioactive octahedral iridium(III) complexes, synthesized through oxidative addition as the key synthetic step. The organometallic compounds function as nanomolar and selective inhibitors of the protein kinase Flt4 (Fms-related tyrosine kinase 4), also known as VEGFR3 (vascular endothelial growth factor receptor 3).^[36] Flt4 is involved in angiogenesis and lymphangiogenesis^[36] and we demonstrate that these organoiridium compounds can indeed interfere with the development of blood vessels *in vivo* in two different zebrafish angiogenesis models (compound **37**) and *ex vivo* in a 3D angiogenesis assay (compound **87**).^[18] The IC₅₀ of the latest generation of organoiridium inhibitors (complex **134**) is in the low nanomolar range and has improved solubility issues (Figure 1). In addition the organoiridium compound **87** was found to be highly photocytotoxic. Such a dual and complementary anticancer activity in a single compound might lead to drug candidates with novel antitumor characteristics.^[18]

2. Stand der Forschung

2.1. Biologisch aktive Iridiumverbindungen

Wie in Kapitel 1 erwähnt wurden die ersten systematischen Untersuchungen in der Bioanorganik in den 1950er Jahren durchgeführt und haben seitdem erheblich zugenommen. Obwohl die erste bioaktive Iridiumverbindung ($(\text{NH}_4)_2[\text{IrCl}_6]$) bereits 1970 von GALE *et al.* beschrieben wurde,^[37] dauerte es bis ins Jahr 2000, bis Iridiumverbindungen größere Beachtung fanden (Abbildung 2). Im Folgenden sollen ein Überblick über den Einsatz dieser Verbindungen in der Bioanorganik und, soweit bekannt, ihren Wirkmechanismen gegeben werden. In der Literatur wird dabei oft zwischen funktionalen, aktivierbaren, strukturellen oder photoaktiven Metallkomplexen, zwischen Transportern und Katalysatoren,^[10,38] zwischen klassischen und nicht-klassischen Antikrebs-Verbindungen,^[39] zwischen Metallocenen, Halbsandwich- und Carbonylkomplexen und vielen mehr unterschieden.^[21] Diese Klassifizierungen spiegeln in der Regel nur einen Teilaspekt der entsprechenden Verbindungen wieder, da viele nicht eindeutig oder ausschließlich einer dieser Klassen zuzuordnen sind; eine „richtige und eindeutige“ Klassifizierung ist aufgrund der vielfältigen Wirkmechanismen, Anwendungsgebiete und der strukturellen Vielfalt jedoch nahezu unmöglich. Hier erfolgt eine erste Klassifizierung durch Herausarbeitung grundlegender Struktur motive bzw. wesentlicher Ligandenklassen im Kontext ihrer chronologischen Entwicklung. Eine weitere Untergliederung erfolgt durch die Anwendungsgebiete der entsprechenden Komplexe.

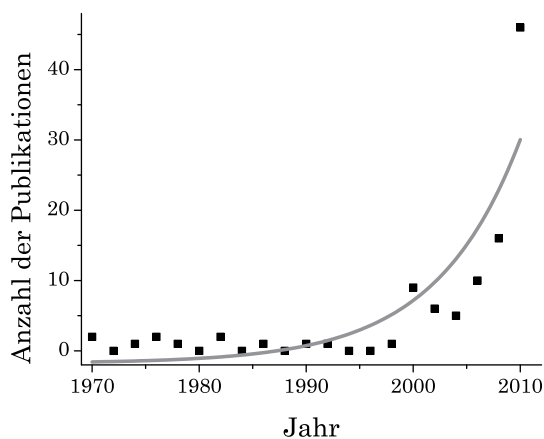


Abbildung 2 Chronologischer Publikationsverlauf biologisch relevanter Iridiumverbindungen. Jeder Datenpunkt erfasst die Publikationen von jeweils zwei Jahren. Ab dem Jahr 2000 ist näherungsweise ein exponentieller Anstieg zu beobachten.

Wie bereits erwähnt wurde die erste systematisch untersuchte Iridiumverbindung von GALE *et al.* 1970 beschrieben. Nach sieben Stunden belichten von $(\text{NH}_4)_2[\text{IrCl}_6]$ mit UV-Licht in Ammoniak, löste die entstandene violette Lösung filamentöses Wachstum in *E.coli* aus.^[37] Die gleiche Lösung zeigte außerdem Aktivität gegenüber EHRLICH-Aszites-Tumorzellen in Mäusen.^[40] Die Lösung wurde den Mäusen dabei in einer Dosis von $100 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ für acht Tage verabreicht, wobei eine Verlängerung der Lebenszeit von maximal 140 % beobachtet werden konnte. Der Wirkmechanismus ist weitestgehend unbekannt, eine Inhibierung der DNA-Synthese konnte jedoch ausgeschlossen werden.^[40] Unbelichtete Lösungen von $(\text{NH}_4)_2[\text{IrCl}_6]$ zeigten dagegen bakteriostatische Eigenschaften, die wahrscheinlich auf die enzymatische Inhibierung der *Calf Intestine Phosphatase* (dephosphoryliert vorwiegend DNA, RNA und Proteine) zurückzuführen sind.^[41,42] In einem Xenograftmodell wurde die verwandte Verbindung $\text{Na}_2[\text{IrCl}_6]$ eingesetzt, die gute Ergebnisse in Mäusen lieferte und deren Lebensspanne von 30 Tage auf über sieben Monate verlängerte.^[43] Dabei wurden stark zytostatische Eigenschaften beobachtet, so dass die Tumorzellen im G_1 Stadium des Zellzyklus verblieben.^[44] Neben diesen sehr einfachen Komplexen wurden schon seit 1977 Iridium-Isotope in der Medizin eingesetzt, wobei der β - und γ -Strahler ^{192}Ir das wichtigste Isotop darstellt und in der Brachytherapie (innere Strahlentherapie) z.B. gegen Blasen- oder Prostatakrebs noch heute eingesetzt wird.^[45–47]

Bereits 1976 wurde der erste Komplex mit einem DNA-Fragment als Ligand dargestellt (Abbildung 3a) und weitere DNA- bzw. RNA-Analoga folgten einige Jahre später (Abbildung 3b und 3c).^[48–50] Der in Abbildung 3a gezeigt Carbonylkomplex beinhaltet ein Adeninderivat, bei dem die exozyklische Aminogruppe durch ein Thiol substituiert wurde. Der Komplex wurde jedoch nicht auf Bioaktivität getestet.^[48] Der in Abbildung 3b gezeigte Cp^* -Komplex besitzt ein Thymidinderivat als Ligand, das in der 3'-Position anstelle einer Hydroxyl-Gruppe ein Isonitril besitzt, das isolobal zu einem Carbonyl-Liganden ist und somit einen starken Ligand darstellt. Der Komplex wurde gegen HIV getestet, war im Gegensatz zu ähnlichen Gold- und Platinverbindungen jedoch inaktiv.^[49] Der in Abbildung 3c gezeigte Cp^* -Komplex

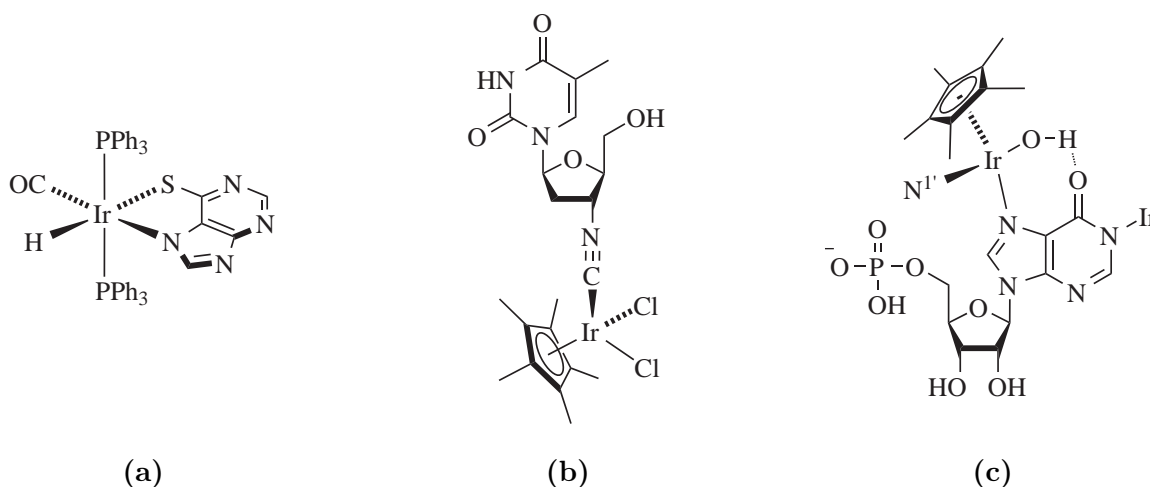


Abbildung 3 Iridiumkomplexe mit RNA- bzw. DNA-Fragmenten als Liganden: (a) Modellkomplex mit modifizierter Purinbase, (b) gegen HIV inaktiver Komplex mit modifiziertem Thymidin und (c) Modellkomplex mit einem Inosinmonophosphat-Liganden.

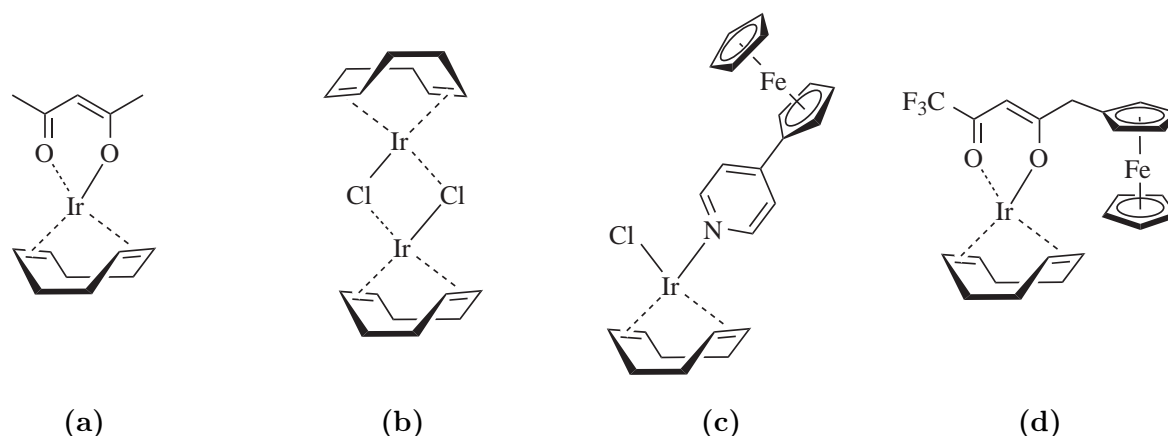


Abbildung 4 Iridiumkomplexe mit Olefinliganden, insbesondere COD: (a) schwach zytostatischer Komplex mit einem Acetylacetonato-Liganden, (b) moderat zytotoxischer μ -Chloro-verbrückter Dimerkomplex mit antimetastatischen Eigenschaften (c) sehr schwach zytotoxischer Komplex mit einem Chloro- und einem Ferrocenylpyridin-Liganden und (d) schwach zytotoxischer Komplex mit einem Ferrocenyl-acetylacetonato-Derivat.

enthält einen Inosinmonophosphat-Liganden, ein Intermediat des Purinstoffwechsels,^[51] der an zwei Iridiumatome verbrückend koordiniert und ähnlich zu Abbildung 3a ein Modellsystem darstellt, jedoch nicht auf seine Bioaktivität getestet wurde.^[50]

SAVA *et al.* führten 1983 Iridium(I)-Komplexe mit Olefinliganden ein (Abbildung 4a). Die Verbindung wurde in Mäusen auf ihre Toxizität getestet, wobei ein LD_{50} von 47 mg kg^{-1} ermittelt wurde. Bei geringeren Dosen von 24 mg kg^{-1} konnte das Wachstum von LEWIS Lungenkarzinomen zwar verlangsamt, im Gegensatz zu einem isostrukturellen Komplex mit Rhodium, die Bildung von Metastasen jedoch nicht unterdrückt werden.^[52,53] Der Komplex in Abbildung 4b zeigte eine deutlich schwächere Toxizität gegen Lewis Lungenkarzinomzellen als ein vergleichbarer Rhodiumkomplex, allerdings konnte die antimetastatische Wirkung im Vergleich zu Abbildung 4a erheblich gesteigert werden und übertraf sogar die der Rhodiumverbindung.^[54] Die in Abbildung 4c gezeigte Verbindung wurde gegen zwei Krebszelllinien getestet, war jedoch erst in vergleichsweise hohen Konzentrationen toxisch.^[55] Ein sehr ähnliches Bild zeigte sich auch für den Komplex in Abbildung 4d, dessen Zytotoxizität im Vergleich zur Rhodiumverbindung sehr schwach ausgeprägt war und dessen Fähigkeit als Radiosensitizer zu wirken ebenfalls unzureichend war.^[56]

Die in Abbildung 3b gezeigte Verbindung gehört nicht nur zu der Klasse der DNA-Analoga,

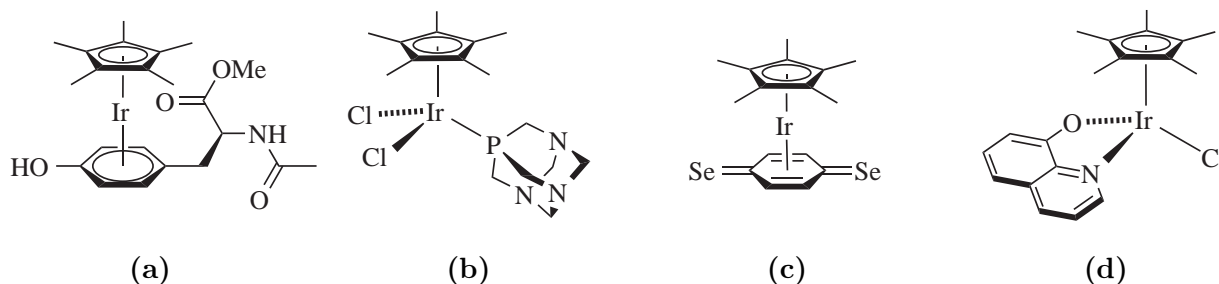


Abbildung 5 Iridiumsandwich- und Halbsandwich-Komplexe mit Cp^* : (a) instabiler Sandwichkomplex mit Aryl-Aminosäuren, hier L-Tyrosin, (b) inaktives Iridiumanalogon zu RAPTA-C (c) zytotoxischer Selenoquinon-Komplex und (d) schwach zytostatischer Hyroxychinolin-Komplex.

sondern war auch die erste bioanorganische Iridium-Halbsandwich Verbindung, auf die viele Weitere folgten. Auffällig ist, dass ausschließlich Cp* als Ligand eingesetzt wurde, nie aber Cp, was der Stabilität der Komplexe in polaren oder wässrigen Lösungen geschuldet ist.^[49,50,57–66] HEREBIAN *et al.* beschrieben 1997 Verbindungen bei denen die Aminosäuren L-Tyrosin, L-Phenylalanin und L-Tryptophan und ihre Derivate zu Sandwichverbindungen umgesetzt wurden, wie z.B. in Abbildung 5a abgebildet. Aufgrund ihrer geringen Stabilität in polaren Lösungsmitteln wurden jedoch keine biologischen Experimente durchgeführt.^[57,67] Die in Abbildung 5b gezeigte Verbindung wurde in einer Serie verschiedener Metallkomplexe mit Ruthenium, Osmium, Rhodium und Iridium dargestellt und verglichen. Dabei wurde die Zytotoxizität und die Fähigkeit Cathepsin B zu inhibieren überprüft. Die Ruthenium- und Osmiumkomplexe zeigten eine vergleichbare Aktivität zu NAMI-A (einer strukturell sehr ähnlichen Rutheniumverbindung), die Rhodium- und Iridiumverbindungen waren dagegen inaktiv.^[58] AMOURI *et al.* beschrieben einen Selenochinon-Komplex (Abbildung 5c), bei dem das Metallfragment hauptsächlich der Stabilisierung des Selenochinons diene. In Tests gegen Ovarialkarzinomzellen zeigte die Verbindung eine vergleichbare Zytotoxizität zu Cisplatin. Obwohl der Wirkmechanismus nicht bekannt ist konnte gezeigt werden, dass das Selen eine entscheidende Rolle spielte.^[59] Die Verbindungen in Abbildung 5d und 6a sind sich strukturell sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich lediglich durch einen Chloro- gegenüber einem Bromo-Liganden und einem Chinolin- gegenüber einem Nitrosonaphthol-Liganden. Der Komplex in 5d war nur mäßig zytostatisch, deutlich schwächer als ein analoger Rhodiumkomplex, dafür zeigte er zusätzlich schwache bakteriostatische Eigenschaften. Der Komplex in Abbildung 6a dagegen war sogar erheblich stärker zytotoxisch als Cisplatin gegen verschiedene Krebszelllinien. Weitere Untersuchungen des Komplexes in Abbildung 6a ließen darauf schließen, dass keine Wechselwirkungen mit DNA stattfanden und es sich eher um einen nekrotischen als einen apoptotischen Effekt handelte.^[60,61] Der Komplex in Abbildung 6b wurde noch nicht in biologischen Systemen getestet, zeigte aber interessante Methyltransferase-Eigenschaften. Als Methylenquelle diente dabei ein *in situ* gebildetes Methylpyridinium-Salz, das einen Methyltransfer auf einen unfunktionalisierten Arylkohlenstoff ermöglichte, was bei der Regeneration mutierter karzinogener DNA von großem Interesse ist.^[66] LIU *et al.* entwi-

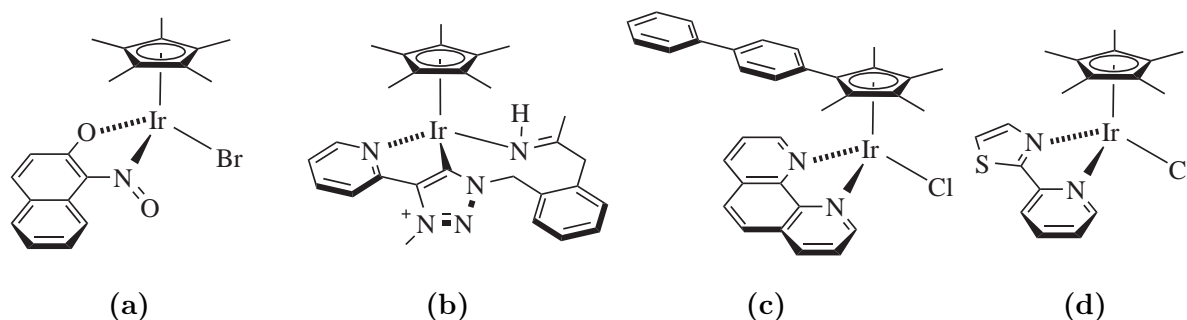


Abbildung 6 Iridiumhalbsandwich-Komplexe mit Cp*: (a) zytotoxischer Nitrosonaphthol-Komplex, (b) Triazolium-Komplex mit Methyltransferase-Aktivität (c) DNA-Interkalator der zusätzlich koordinativ an DNA bindet und (d) DNA-bindender Komplex mit einem 2-(Pyridin-2-yl)thiazol-Liganden der keine zytotoxischen Eigenschaften zeigte.

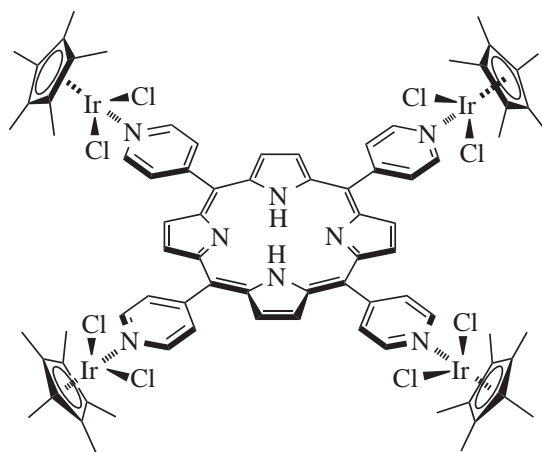


Abbildung 7 Mäßig zytotoxischer, Singulett-Sauerstoff produzierender Iridium-Porphyrin-Komplex mit Anwendungsmöglichkeiten in der PDT.

ckelten den in Abbildung 6c dargestellten Komplex, der durch den Tetramethyl(biphenyl)-cyclopentadienyl- und den Phenanthrolin-Liganden eine gute Affinität zu DNA besitzt, wie Austauschexperimente mit Ethidiumbromid und Viskositätsmessungen zeigten. Zusätzlich hydrolysierte der Chloro-Ligand bereitwillig, was zu einer freien Koordinationsstelle im Komplex führte, die wahrscheinlich durch Guanin besetzt wurde und zu einer direkten Bindung an DNA führte. Der Komplex akkumulierte in Zellen und speziell im Zellkern, was zu einer submikromolaren Zytotoxizität in Ovarialkarzinomzellen führte.^[63–65] Für den Komplex in Abbildung 6d wurden *in vitro* vergleichbare Bindungseigenschaften zu DNA nachgewiesen wie für Cisplatin, die in verschiedenen Zelllinien jedoch nicht in nennenswerten Zytotoxizitäten resultierten. GRAS *et al.* vermuteten daher eine schlechte Bioverfügbarkeit oder eine relativ schwache Koordination an DNA, die durch DNA-Reparaturmechanismen innerhalb der Zelle einfach wieder gelöst werden konnten.^[62] Der in Abbildung 7 gezeigte Komplex wurde von SCHMITT *et al.* mit einer Reihe analoger Ruthenium-, Osmium- und Rhodiumkomplexen dargestellt und zeigte mäßige Zytotoxizität in Melanomzellen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass der Komplex unter Anregung mit tief rotem Licht (652 nm) Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) generierte und damit potentiell für die Anwendung in der PDT

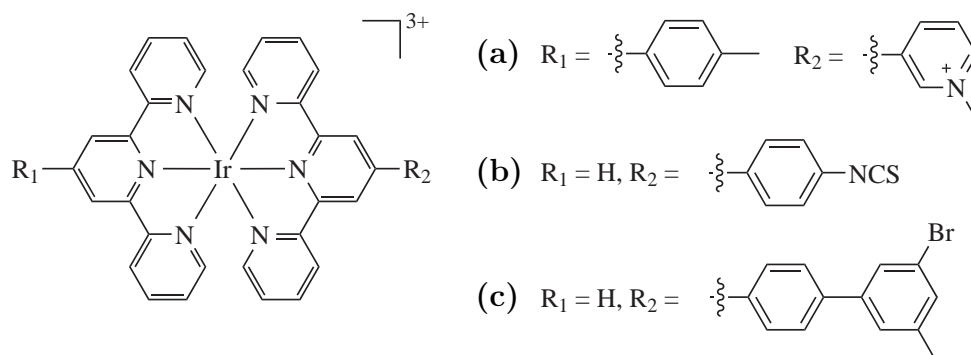


Abbildung 8 Lumineszierende Iridiumkomplexe mit Terpyridinliganden: (a) mit einem Methylpyridinium-Salz dessen Lumineszenz durch physiologische Konzentrationen von Chlorid gelöscht wird, (b) mit einem Isothiocyanat-Rest, der zur Markierung primärer Amine in Proteinen eingesetzt werden kann und (c) mit einem modifiziertem Biphenyl-Rest, der in DNA interkaliert.

geeignet war. Die analogen Rutheniumverbindungen waren jedoch erheblich aktiver.^[68] Weitere Cp*-Komplexe werden unten in einer anderen Ligandenklasse diskutiert (Abbildung 14 und Abbildung 15).^[34,67,69–73]

GOODALL *et al.* entwickelten 2000 die in Abbildung 8a gezeigte Verbindung. Der Komplex zeigte eine starke Fluoreszenz mit ungewöhnlich langen Emissionszeiten im Mikrosekundenbereich, die mit guter Selektivität durch Zugabe von physiologischen Konzentrationen Chlorid gelöscht werden konnte. Diese Eigenschaften machen den Komplex zu einem interessanten Kandidaten für Chloridsensorsysteme.^[74] Einen Proteinmarker beschrieben LO *et al.* bei dem ein Isonitrilrest an einen Terpyridin-Liganden gebunden wurde (Abbildung 8b), der *in vitro* mit primären Aminen zu einem stabilen Thioharnstoff reagierte. Auf diese Weise konnten HSA und BSA erfolgreich markiert werden.^[75] Der Komplex in Abbildung 8c zeigte zusätzlich zu seinen fluoreszierenden Eigenschaften die Fähigkeit durch seinen Biphenyl-Rest in DNA zu interkalieren. Der enge Kontakt zwischen dem Komplex und der DNA wurde durch die hohe positive Ladung des Komplexes (+3) verstärkt und die vermutete Interkalation konnte durch Viskositätsmessungen und Bestimmung des Schmelzpunktes verifiziert werden.^[76]

MARCON *et al.* beschrieben 2000 mit IRIM (Abbildung 9a) die erste analoge Iridiumverbindung zu ICR, eine Rutheniumverbindung, die wiederum strukturell stark mit NAMI-A verwandt ist. Für IRIM konnten schwache Wechselwirkungen mit DNA beobachtet werden, wobei IRIM in Tumorzellen keine nennenswerte Zytotoxizität zeigte.^[77,78] Die analoge Iridiumverbindung zu NAMI-A wurde ebenfalls dargestellt und auf ihre biologische Aktivität getestet, war jedoch im Vergleich NAMI-A nicht aktiv.^[79] Auch der Komplex in Abbildung 9b ist stark mit ICR und NAMI-A verwandt und wurde zur Aufklärung der Bindungssituation von DNA-Addukten eingesetzt. Dabei konnten zwei unterschiedliche Koordinationsmodi mit Adenin beobachtet werden (N(9) oder N(7) gebunden) und die erhaltenen Komplexe zeigten Wechselwirkungen mit DNA, jedoch keine antiproliferativen Eigenschaften.^[80] Der Komplex in Abbildung 9c besitzt im Gegensatz zu NAMI-A anstelle eines Imidazolium-Liganden einen Nikotin-Liganden und zeigt in ersten Untersuchungen schwache Wechselwirkungen mit DNA.^[81]

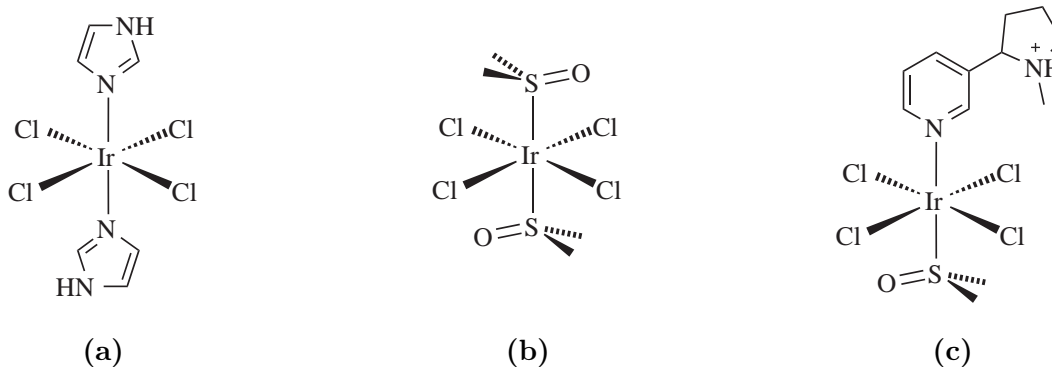


Abbildung 9 Iridiumkomplexe die strukturell stark mit NAMI-A verwandt sind: Alle drei Komplexe zeigten schwache Wechselwirkungen mit DNA, waren ansonsten aber weitestgehend inaktiv. (a) IRIM der Imidazolkomplex zeigte keine nennenswerte Zytotoxizität, (b) der DMSO-Komplex zeigte keine antiproliferativen Eigenschaften und (c) ein Komplex mit einem Nikotin-Liganden.

Die am häufigsten eingesetzten Iridiumverbindungen in der Bioanorganik, die Phenylpyridin-Komplexe, wurden 2001 von LO *et al.* eingeführt. Ihre außergewöhnlich starke, langlebige und gut modulierbare Lumineszenz in Kombination mit ihrer Stabilität in biologischen Systemen hat seit ihrer Einführung weltweit zu intensiven Untersuchungen und unterschiedlichen Anwendungen geführt.^[30,31,82–115] Der grundlegende Aufbau dieser Verbindungsklasse ist in Abbildung 10 dargestellt: In der Regel sind zwei identische Phenylpyridinderivate (für Beispiele siehe Abbildung 11) und zwei monodentate Liganden oder ein bidentater Ligand (Abbildung 12 und Abbildung 13) oktaedrisch um ein Iridium(III)-Atom angeordnet. Die Phenylpyridinderivate modulieren für gewöhnlich die Redoxeigenschaften und damit auch die Lumineszenz der Komplexe, werden gelegentlich aber auch selbst für die molekulare Erkennung funktionalisiert (z.B. Abbildung 11c und 11f).^[90,103–106,116,117] Die beiden monodentaten Liganden bzw. der bidentate Ligand dagegen generieren meist die Biofunktionalität, sei es durch einen Pharmakophorliganden für ein spezifisches molekulares Ziel (z.B. Abbildung 12q und 13e), oder durch die Dissoziation einzelner Liganden, wodurch freie Koordinationsstellen am Iridium erzeugt werden (z.B. Abbildung 12b).^[103–106,109,112] Große Anwendungsgebiete für Phenylpyridinkomplexe sind die Sensorik, bei der Metallionen, kleine organische Moleküle und sogar große Biomakromoleküle detektiert werden und die Markierung von Proteinen, Rezeptoren oder kleinen organischen Molekülen. Besonders häufig adressierte Zielmoleküle in der Sensorik sind Cystein und Homocystein, die z.B. mit dem Liganden in Abbildung 11c detektiert werden konnten. Dabei bildeten die Aldehyde der Phenylpyridinliganden mit Cystein Thiazolidine und mit Homocystein 1,3-Thiazinane, was erhebliche bathochrome Verschiebungen der Emissionsspektren zur Folge hatte, die mit bloßem Auge beobachtet werden konnten.^[83,86,101,107,108] Kombiniert mit dem Ligand in Abbildung 13b, der außerdem einen stark hydrophilen Rest trägt, wurde eine gute Löslichkeit in wässrigen Systemen sichergestellt.^[109] Ein anderes Prinzip verfolgten SHIU *et al.*, die in den Liganden in Abbildung 13g ein Diarylazo-Fragment implementierten, das über einen Vinylsulfid-Linker an ein derivatisiertes Phenanthrolin gebunden war, löschte die Lumineszenz des Iridiumkomplexes nahezu vollständig. Dieser Vinylsulfid-Linker konnte durch Cystein und Homocystein gespalten werden, wodurch das Diarylazo-Fragment gegen Cystein oder Homocystein substituiert wurde und die Komplexe eine starke Lumineszenz zeigten.^[111] Relativ einfache Iridiumkomplexe, bestehend aus zwei nackten Phenylpyridinen (Abbildung 11a) und zwei koordinierenden Lösungsmittelmolekülen (Abbildung 12a–c), wurden zum Nachweis von Histidin eingesetzt. Die semilabilen Lösungsmittelliganden dissoziierten in Gegenwart von Histidin und wurden substituiert, wodurch die Komplexe stark lumineszent wurden.^[103] Diese Fähigkeiten wurden

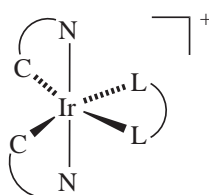


Abbildung 10 Grundstruktur von Phenylpyridin-Komplexen.

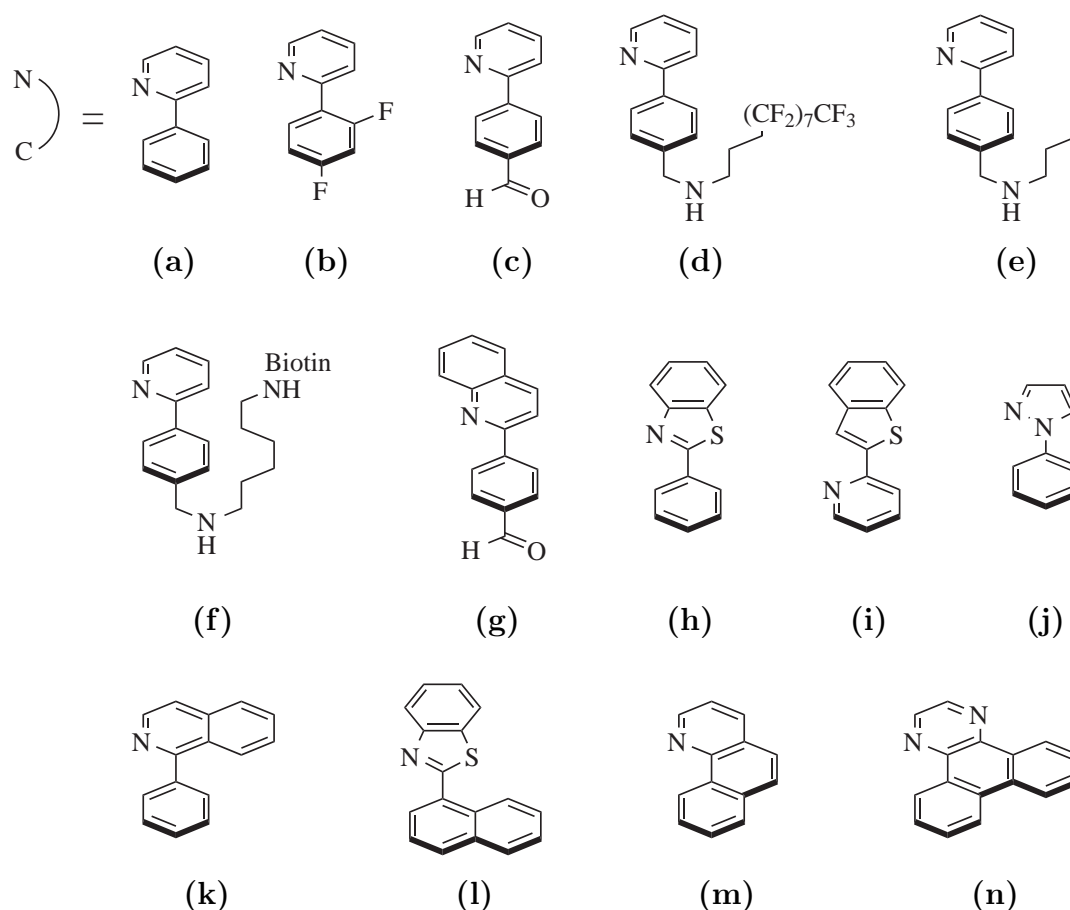


Abbildung 11 Beispiele für Liganden mit Phenylpyridinmotiv.

jedoch nicht nur bei der Detektion von Histidin eingesetzt, sondern auch um Histidin-reiche Proteine in der Zelle oder auf SDS-PAGEs zu markieren,^[104] um spezifisch den Zellkern anzufärben^[105] und die Aggregation von amyloiden Fibrillen zu verhindern.^[106] Als Sensoren für Metallionen dienten die Liganden in Abbildung 11h und 13a, mit denen mit guter Selektivität Quecksilber und Zink detektiert werden konnte.^[110,115] Der Komplex mit dem Liganden in Abbildung 11i wiederum zeigte stark Sauerstoff-abhängige Lumineszenz, die zur Detektion von Tumoren eingesetzt werden konnte. Solange ausreichend Sauerstoff im Gewebe vorhanden war, wurde die Lumineszenz nahezu gelöscht, in sauerstoffarmen Tumorgewebe dagegen zeigte der Komplex sogar *in vivo* eine starke Lumineszenz.^[118] Der polymere Ligand in Abbildung 13h konnte als Histsensor eingesetzt werden, wobei durch die Bindung an Histon und die damit verbundene Schwächung des FRET zwischen den Polymerketten die rote Lumineszenz zu violett verschoben wurde. SUN *et al.* konnten nicht nur zeigen, dass eine gute Selektivität für Histon gegenüber anderen Proteinen erzielt werden konnte, sondern auch eine quantitative Auswertung möglich war.^[114] Mittels der Verknüpfung kleiner organischer Moleküle wie Hormone mit lumineszenten Iridiumkomplexen konnten diese auch zur direkten Markierung von Proteinen und Rezeptoren eingesetzt werden. So wurden z.B. Indol (Abbildung 13d) und Estradiol (Abbildung 13e) eingesetzt um Konjugate zwischen Iridiumkomplexen und BSA bzw. TF oder dem Estradiolrezeptor darzustellen.^[88,90,91] Das am häufigsten eingesetzt Biokonjugat ist jedoch Biotin, dass z.B. an die Liganden in Ab-

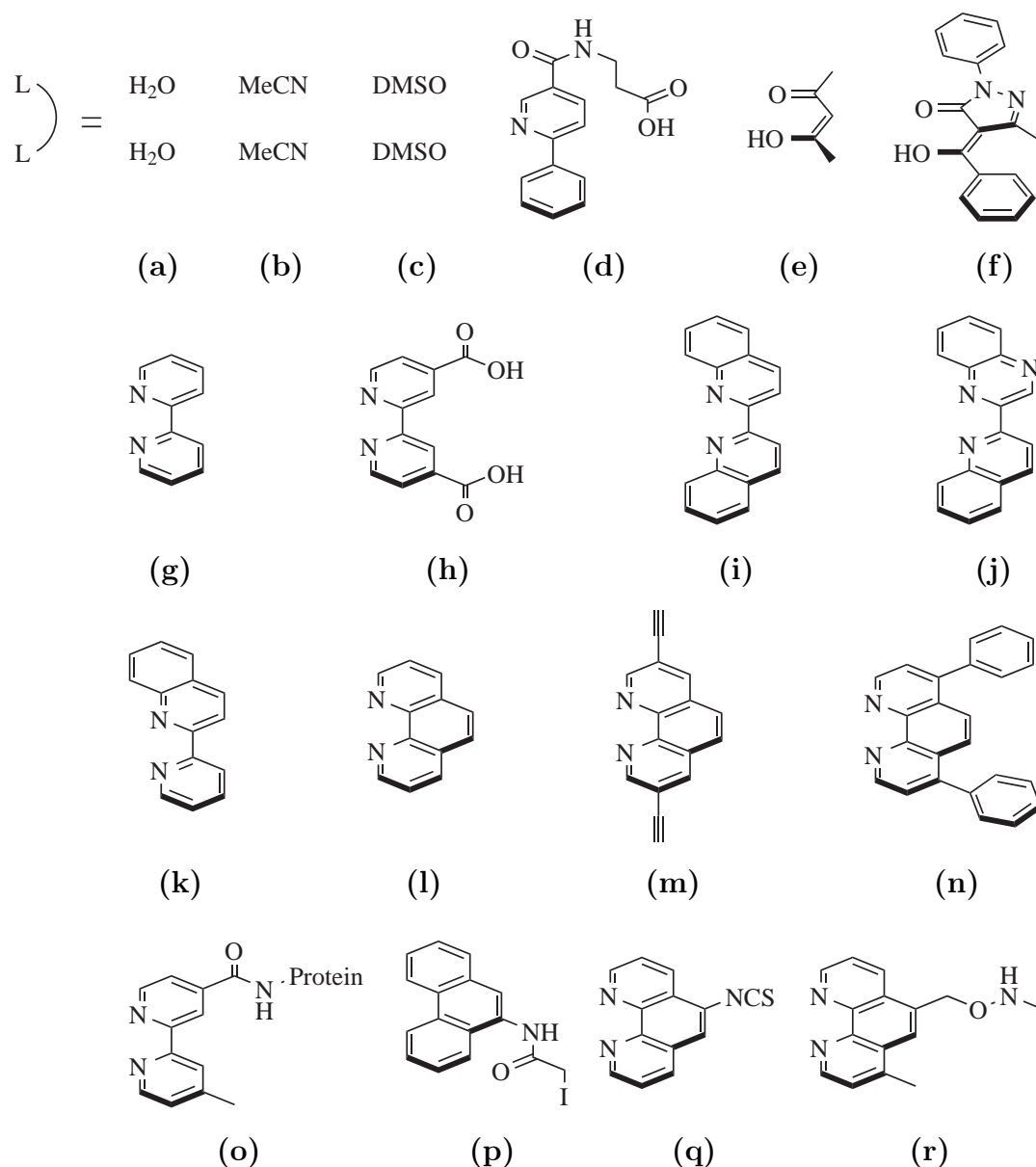


Abbildung 12 Monodentate (a-c) und bidentate C-N- (d), O-O- (e-f) und N-N-Liganden (g-r).

bildung 11f, 12o, 12d, 12p und 13f gebunden und zur Markierung von Proteinen eingesetzt wurde.^[30,85,87,92,96,97,99] Immer wieder wurden Biotinkonjugate auch mit anderen biologisch relevanten Liganden kombiniert wie z.B. den oben genannten Cystein- und Homocysteinsensoren um Funktionalitäten in einem Molekül zu bündeln.^[89] Die hohe Affinität von Biotin zu Avidin kann auch zur Isolierung von markierten Proteinen genutzt werden, ähnlich wie bei den Liganden in Abbildung 11d und 11e. Sie besitzen stark hydrophobe, teilweise perfluorierte Reste, durch die, z.B. mittels FSPE, markierte Proteine isoliert werden können.^[102] LIU *et al.* beschrieben Iridiumkomplexe mit Phenanthrolinliganden mit *N*-Methylaminoxyl-Resten (Abbildung 12r), die zur Markierung von Zuckern eingesetzt werden konnten. In Modellversuchen konnte gezeigt werden, dass die Methylaminoxyl-Gruppe am anomeren Zentrum von Zuckern angreift und die Hydroxy-Gruppe substituierte, wodurch der Marker kovalent an den Zucker gebunden wurde.^[98] Auch für die Liganden in Abbildung 12p und 12q konnte gezeigt werden, dass sie mit ihrer Isothiocyanat- bzw. Iodacetamid-Gruppe kovalent

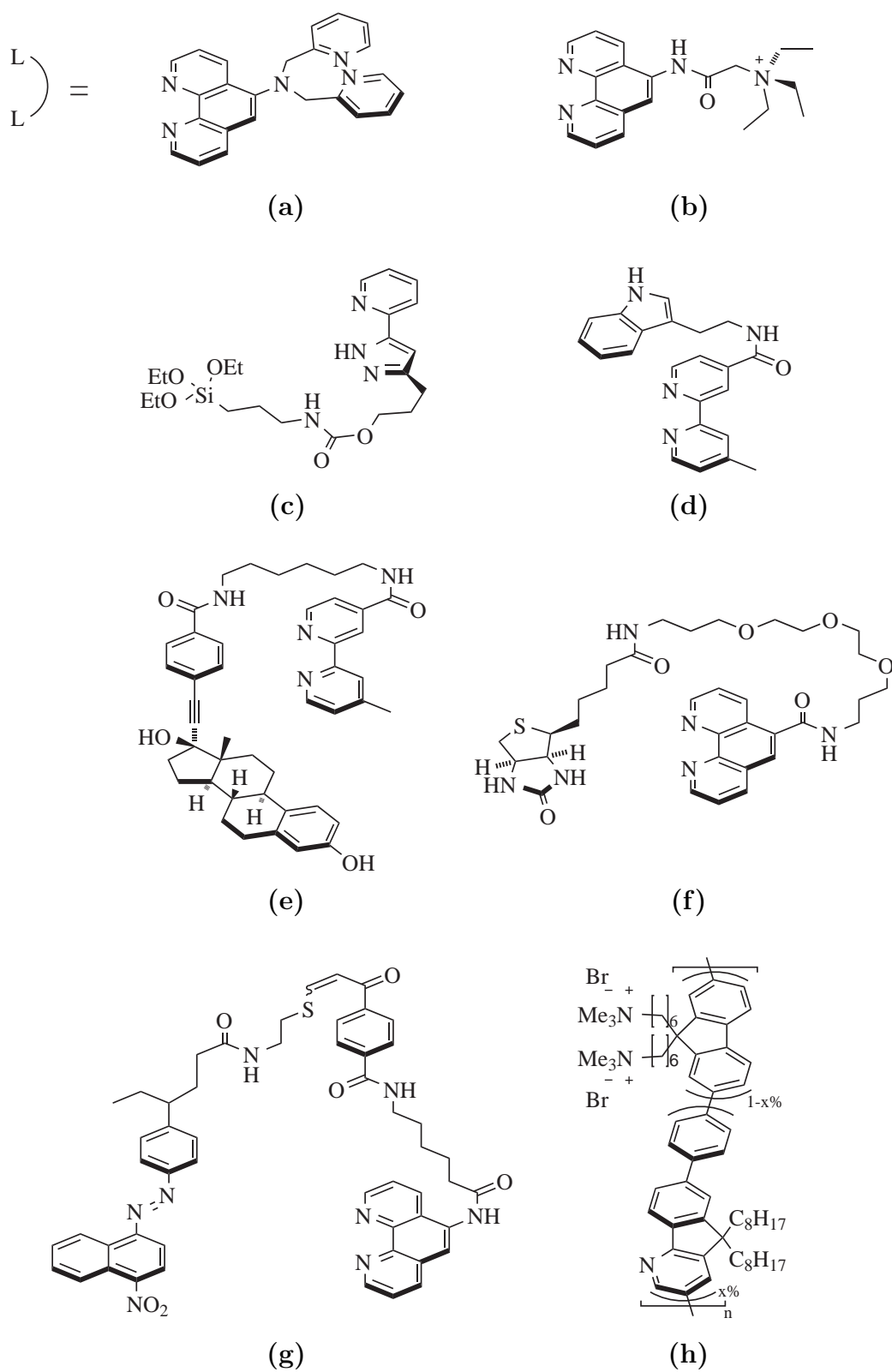


Abbildung 13 Kompliziertere bidentate N–N- und C–N-Liganden mit biologischer Funktion.

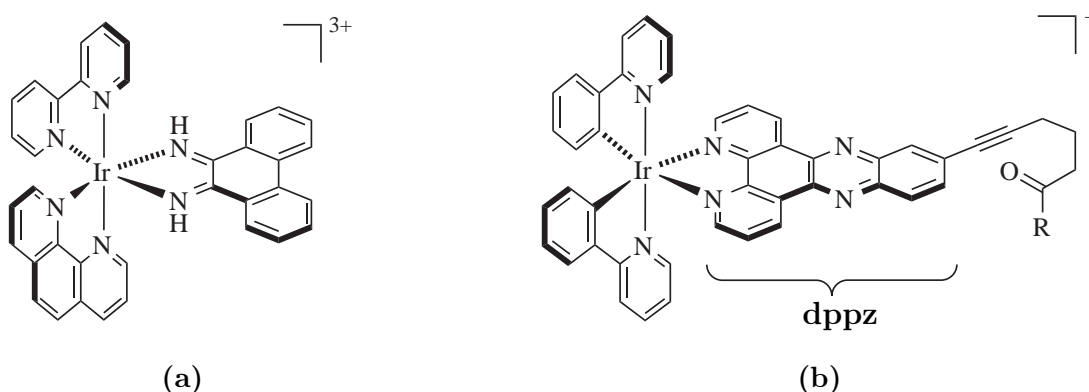


Abbildung 14 Iridiumkomplexe als DNA-Interkalatoren: (a) redoxaktiver Komplex bei elektrochemischer Anregung in DNA, (b) kovalent mit DNA verknüpfter redoxaktiver Komplex, der den Ladungstransport in DNA photochemisch beeinflusst.

an ein Zielmolekül oder -protein binden. Das Isothiocyanat reagierte mit primären Aminen zu stabilen Thioharnstoffen und das Iodacetamid mit Thiolen zu Thioacetamiden, wodurch die erhaltenen lumineszenten Iridiumkomplex-Protein-Konjugate ideal als Marker eingesetzt werden konnten.^[82,84]

STINNER *et al.* beschrieben ebenfalls 2001 den in Abbildung 14a dargestellten Komplex, der, analog zu bekannten Rhodiumverbindungen, mittels des Phenanthrenchinondiimin-Liganden in DNA interkalierte. EPR- und UV/Vis-Spektroskopie zeigte außerdem, dass der interkalierte Komplex bei elektrochemischer Anregung ein Diradikal bildete und Redox-Reaktionen mit DNA ermöglichte.^[119] In weiteren Untersuchungen wurden Iridiumkomplexe entwickelt (Abbildung 14b), die verbesserte Interkalierungseigenschaften zeigten, zusätzlich kovalent mit DNA verknüpft wurden und den Ladungstransport in DNA durch Photoreduktion und Photooxidation noch effizienter regelten, wobei nicht nur Elektronen transportiert wurden, sondern auch positive Ladungen, sogenannte Löcher.^[120–128] Der dppz-Ligand und ähnliche Derivate wurden auch in anderen Arbeiten aufgenommen und als DNA-Interkalator eingesetzt. So wurden dppz-Cp^{*}-Komplexe mit monodentaten Liganden wie z.B. Aminosäuren,

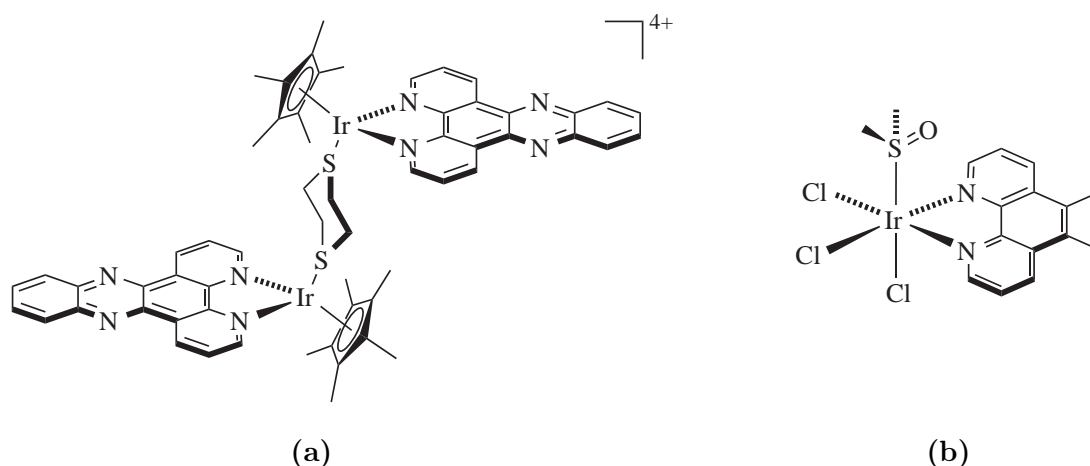


Abbildung 15 Iridiumkomplexe die mit DNA interagieren: (a) Beispiel für einen über ein 1,4-Dithian verbrückten DNA-Bisinterkalator, (b) *facialer* zytotoxischer Trichlorokomplex.

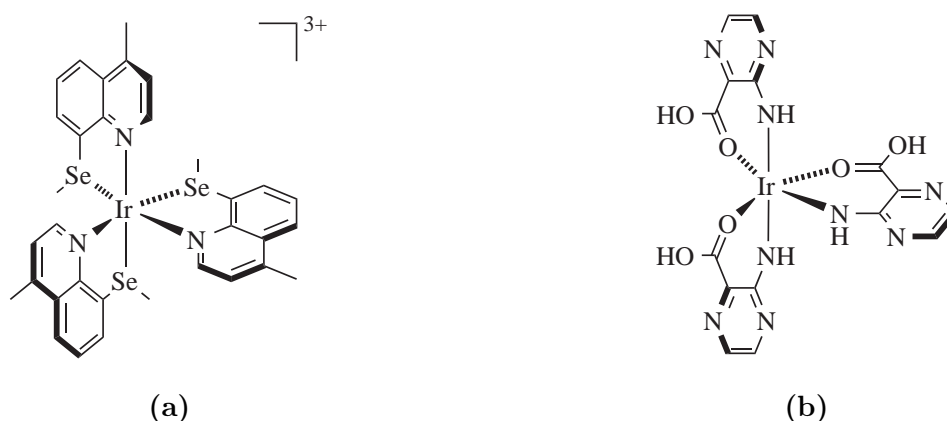


Abbildung 16 Homoleptische zytotoxische Iridiumkomplexe: (a) zytotoxischer Nitrosonaphthol-Komplex, (b) Triazolium-Komplex mit Methyltransferase-Aktivität.

Purinbasen und Halogeniden dargestellt,^[67,70–73] aber auch monodentaten verbrückenden Liganden wie Thioether, 4,4'-Bipyridin oder Dipeptide wurden verwendet.^[34,67,69] Der Fokus dieser Arbeiten lag jedoch nicht ausschließlich auf dem Ladungstransport in DNA, sondern auch auf der Zytotoxizität der Komplexe, wobei gute Interkalationseigenschaften in der Regel auch mit hohen Zytotoxizitäten einher gingen.^[34] Der Komplex in Abbildung 15b zeigte ebenfalls Wechselwirkungen mit DNA, war jedoch kein Interkalator. Für einzelne Komplex-Derivate konnte DNA-Fragmentierung nachgewiesen werden und Untersuchungen mit den *facialen* und *meridionalen* Isomeren zeigten eine deutlich stärkere Zytotoxizität für das *faciale* Isomer.^[33,129]

LUKEVICS *et al.* beschrieben 2008 einen heteroleptischen Iridium Komplex mit 5-Methyl-8-chinolinthiolat-Liganden, der zytotoxisch auf HT-1080 und MG-22A Tumorzellen wirkte.^[130] Die Aktivität konnte durch leichte Modifikationen am Liganden noch verbessert werden (Abbildung 16a), wobei vor allem die Selektivität gegenüber normalen Zellen verbessert wurde.^[131] GABR *et al.* beschrieben 2009 ebenfalls einen heteroleptischen Komplex mit 3-Aminopyrazin-2-carbonsäure-Liganden (Abbildung 16b) deren Komplexe stark zytotoxisch gegen EHRLICH-Aszites-Tumorzellen waren, was durch *in vivo* Experimente in Mäusen gezeigt werden konnte.^[132] Die Wirkmechanismen der homoleptischen Komplexes sind zur Zeit noch nicht bekannt.

Zusammengefasst zeigt der oben gegebene Überblick über die meisten in der Literatur beschriebenen bioaktiven Iridiumverbindungen, dass, bis auf wenige Ausnahmen, erst ab dem Jahr 2000 ein gesteigertes Interesse an biologisch relevanten Iridiumverbindungen existierte. Ihr Spektrum reicht von Iridiumisotopen, über einfache Salze bzw. Koordinationsverbindungen bis hin zu komplizierten und rational entwickelten Organometallverbindungen. Die Eigenschaften dieser Verbindungen sind dabei so divers wie ihre Anwendung und reichen von zytostatisch bzw. zytotoxisch, über lumineszent bis hin zur katalytischer Aktivität. Die Verbindungen wurden in der Strahlentherapie, als Modellsysteme, als DNA-Analoga, -Interkalatoren oder -Konjugate, als Sensor und Marker für Metallionen, kleine organische Moleküle, Proteine und Rezeptoren und als Radio- und Photosensitizer eingesetzt. Häufig wurden Iridiumkomplexe mit anderen Metallkomplexen (z.B. von Rhodium und Rutheni-

um) verglichen und waren dabei in der Regel weniger aktiv, was auf ihre außerordentliche Stabilität und Inertheit zurückgeführt wurde.^[78,133] Von ihrer großen Stabilität und Inertheit wurde wiederum bei der Entwicklung von z.B. DNA-Interkalatoren und molekularen Sonden profitiert und diese Eigenschaften sind auch bei der Entwicklung von Iridium-Enzyminhibitoren essentiell, die bisher jedoch quasi unbekannt sind. Obwohl Iridiumkomplexe eine vielfältige Photochemie zeigen,^[117] beschränkt sich ihr Einsatz fast ausschließlich auf lumineszente Iridiumkomplexe und deren Einsatz in der Abbildung von biologischen Prozessen.^[134,135] Eine Ausnahme bildete der Porphyrin-Komplex in Abbildung 7, bei dem die Iridium-Komplexfragmente jedoch lediglich die Absorptionswellenlänge modulierten und nicht selbst für die Produktion von Singulett-Sauerstoff verantwortlich waren. Lichtaktivierbare Iridiumkomplexe sind dagegen, wie Iridium-Enzyminhibitoren, bisher unbekannt.^[136]

2.2. Bioanorganische Photochemie – PACT

Parallel zur Iridiumchemie entwickelte sich ein weiterer Aspekt der Bioanorganik, der ebenfalls immer stärker in den Fokus der Forschung getreten ist – die bioanorganische Photochemie. Besonderes chemisches Interesse an der bioanorganischen Photochemie erstreckt sich im wesentlichen auf drei Gebiete:

1. Anwendungen in der Medizin
2. biochemische und bioanalytische Fragestellungen
3. natürliche Systeme in der Umwelt.^[136]

In der medizinischen bioanorganischen Photochemie kann zunächst zwischen PD und Photoaktivierter Chemotherapie (PACT) differenziert werden. PD umfasst Radiopharmazeutika (Technetium, Rhenium, Gallium, Indium, Kupfer und Yttrium), Kontrastmittel (Gadolinium, Mangan, Eisen, Chrom und Nickel), Sensoren und Marker (Titan, Molybdän, Rhodium, Iridium, Ruthenium, Lanthan und Europium).^[21,139–142] Ihre Funktionen reichen von der Reduzierung der Relaxationszeit benachbarter Kerne,^[142] über den Einsatz als γ -Strahlenemitter für die diagnostische Bildgebung,^[141] bis hin zu lumineszenzbasierter Bildgebung, wie sie auch häufig für Iridiumverbindungen vorkommt und in Abschnitt 2.1 beschrieben wurde.

Unter PACT versteht man die lichtinduzierte Aktivierung eines biologisch proaktiven Metallkomplexes. Die räumliche und zeitliche Kontrolle über die in der Regel sehr selektive und gut modulierbare Aktivierung bzw. Reaktivität stellen einen enormen Vorteil gegenüber der klassischen Chemotherapie dar.^[136] Man unterscheidet im wesentlichen drei gängige Konzepte: PDT (photokatalytische Generierung von Singulett-Sauerstoff), PTT (lokale Erhitzung des Gewebes durch strahlungslose Konversion) und *Prodrugs* (Freisetzung von Liganden, Redoxreaktionen, Bindungsspaltungen usw.). Abbildung 17 zeigt ein vereinfachtes Anregungs-

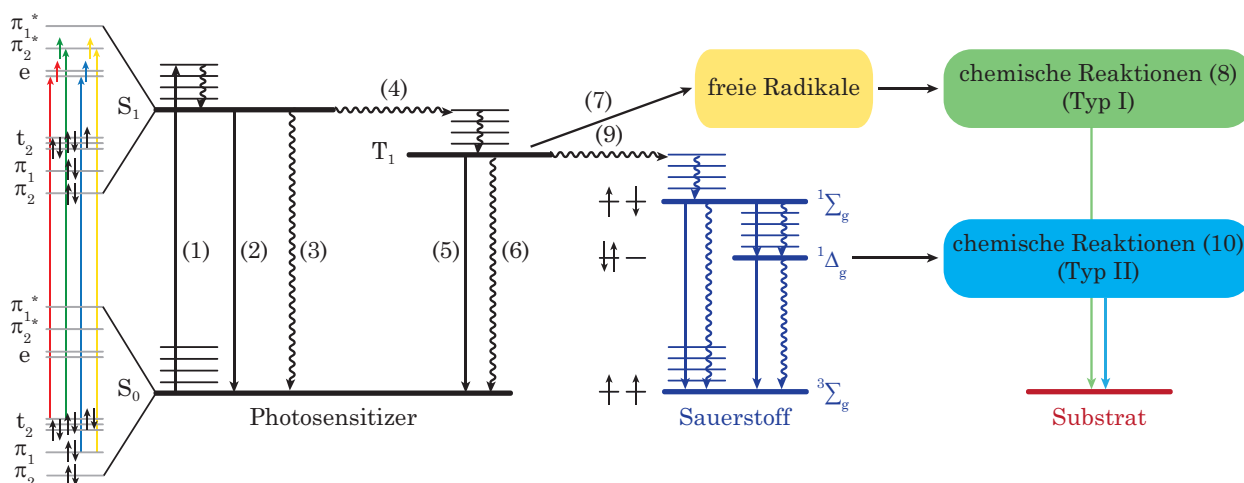


Abbildung 17 Vereinfachte Darstellung der beteiligten Orbitale bei der photochemischen Anregung eines oktaedrischen d^6 Metallkomplexes bei angenommenem starkem Kristallfeld. Die farbigen Pfeile repräsentieren einen elektronischen Übergang: rot = metallzentrierter Übergang ($d-d$, Ligandenfeld), grün = MLCT, blau = LMCT und gelb = ligandenzentrierter Übergang.^[137] Zusätzlich sind die physikalischen und chemischen Prozesse dargestellt, die in der PDT und bei *Prodrugs* (7–10), in der PTT (3, 6) und der PD (2, 5) involviert sind.^[136]

diagramm und die photophysikalischen Prozesse, denen die drei Konzepte mechanistisch folgen. Der elektronische Grundzustand eines oktaedrischen *low spin* Metallkomplexes ist ein Singulett-Grundzustand S_0 , der mittels Belichtung über einen kurzlebigen angeregten Zustand in den Grundzustand des elektronisch angeregten Zustandes S_1 überführt werden kann (1). Welcher Art die Anregung sein kann wurde intensiv untersucht.^[143–146] In der Literatur wird nach der Beteiligung unterschiedlicher Orbitale differenziert, wobei die Klassifizierung oft eine Vereinfachung darstellt, da Orbitale gemischt vorliegen, oder mehr als zwei Orbitale beteiligt sein können.^[137] Die Elektronen metallzentrierter Übergänge populieren antibindende Orbitale und schwächen die Bindungen zwischen dem Metallatom und seinen Liganden. Sie führen oft zum Bindungsbruch und werden z.B. von CORMs gezielt ausgenutzt.^[137,147] MLCT- und LMCT-Übergänge sind energiereicher und können Redoxreaktionen und homolytische Bindungsspaltungen hervorrufen wie z.B. die Spaltung von DNA. Ligandenzentrierte Übergänge populieren ausschließlich Orbitale der Liganden und treten in der Regel nur bei ausgedehnten delokalisierten π -Systemen auf.^[137] Die aufgenommene Energie kann direkt über die Emission eines Photons, Fluoreszenz (2), oder strahlungslose Konversion (3) wieder in den S_0 Zustand zurückkehren. Da bei Metallkomplexen in der Regel ein schwerer Kern beteiligt ist, kann der S_1 Zustand relativ einfach über ein ISC in einen angeregten Triplett-Zustand T_1 wechseln (4). Auch der T_1 Zustand kann über Emission eines Photons, Phosphoreszenz (5), oder strahlungslose Konversion (6) in den S_0 Zustand zurückkehren. In erster Näherung kann bei oktaedrischen d^6 Metallkomplexen davon ausgegangen werden, dass der langlebigste elektronisch angeregte Zustand der Grundzustand des Triplett-Zustandes ist.^[137] Obwohl chemische Reaktionen zu jedem Zeitpunkt der Relaxation auftreten können ist der relativ langlebige Triplett-Zustand T_1 der wahrscheinlichste Ausgangspunkt für chemische Reaktionen, bei denen z.B. ein Elektronen- oder Wasserstofftransfer stattfindet. Dabei entstehen gegebenenfalls radikalische Intermediate (7), die chemische Reaktionen nach Typ I

III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Sc	<u>Ti</u>	<u>V</u>	Cr	<u>Mn</u>	<u>Fe</u>	Co	Ni	<u>Cu</u>	Zn
Y	Zr	Nb	<u>Mo</u>	Tc	<u>Ru</u>	<u>Rh</u>	Pd	Ag	Cd
La	Hf	Ta	<u>W</u>	Re	Os	Ir	<u>Pt</u>	<u>Au</u>	Hg

Abbildung 18 Dargestellt ist das Potential der Übergangsmetalle für PACT-Anwendungen. Dabei wird unterschieden zwischen: **fett** = gut dokumentierter photochemischer Aktivität,^[148,149] unterstrichen = gut dokumentierter Antikrebsaktivität,^[150] **fett + unterstrichen** = photochemischer Antikrebsaktivität.^[137,138] Iridium besitzt eine gut bekannte und erforschte Photochemie, wurde jedoch bisher nicht für PACT eingesetzt.

induzieren können (8). Alternativ kann die Energie des T_1 Zustandes auf einen Akzeptor, oft Sauerstoff, übertragen werden (9), was chemische Reaktionen nach Typ II induziert (10).^[136] Welcher Weg bei der Rückkehr in den elektronischen Grundzustand beschritten wird hängt von der Lage und der Natur des elektronisch angeregten Zustandes, von der Verfügbarkeit der oben beschriebenen dynamischen Prozesse, von der Erreichbarkeit spezifischer Energieniveaus und von der chemischen Umgebung ab.

Unabhängig davon, welcher elektronische Übergang angeregt und welcher Reaktionspfad beschritten wird, müssen bei der Entwicklung photoaktivierbarer Substanzen für medizinische Anwendungen eine Reihe von Eigenschaften berücksichtigt werden. Merkmale wie Wasserlöslichkeit, Bioverfügbarkeit und Stabilität in biologischen Systemen sind Grundvoraussetzungen jeder bioanorganischen Verbindung. Zusätzlich sind bei PACT Faktoren wie starke Differenzierung der Reaktivität bei Belichtung gegenüber nicht belichteter Proben, Aktivierung der photoaktivierbaren Verbindungen mit Licht definierter Wellenlänge innerhalb des therapeutischen Fensters (620–850 nm), Sauerstoffabhängigkeit der Photoreaktivität und Sauerstoffgehalt zu behandelnder Gewebe und die photochemische Effizienz bzw. die Quantenausbeute zu beachten.^[136,137] Diese Kriterien wurden mittlerweile für eine Zahl verschiedenster Übergangsmetallkomplexe erfüllt, die eine lichtabhängige Zytotoxizität zeigen. Die dafür eingesetzten Übergangsmetalle sind in Abbildung 18 hervorgehoben.^[38,39,136–138,151,152] Häufig eingesetzte Metallkomplexe in der PDT sind Porphyrin- und Phthalocyanin-Systeme mit z.B. Ruthenium, die mit ihrer Stabilität und ihrem energetisch niedrig liegenden und langlebigen Triplett-Zustand ideal für die Generierung von Singulett-Sauerstoff geeignet sind.^[153] Auch Polypyridyl-Komplexe und ihre Derivate wurden immer wieder erfolgreich in der PDT getestet.^[154] In der PTT gibt es ebenfalls Beispiele für Porphyrin-Komplexe mit Kupfer, die erfolgreich gegen Krebszellen getestet wurden.^[155] Hauptsächlich jedoch werden nanostrukturierte Goldpartikel und -stäbchen eingesetzt.^[156,157] Die größte Variation findet man bei den *Prodrugs* die z.B. CO- oder NO-Liganden freisetzen können, DNA spalten oder an sie binden können, oder Redoxprozesse initiieren.^[137] Trotz der großen Diversität der eingesetz-

ten Struktur motive und Ligandenklassen und der unterschiedlichen Funktionen, die solche Komplexe bereitstellen, wurde Iridium bisher nicht für PACT eingesetzt.

2.3. Proteinkinasen – VEGFRs

Kinasen gehören zur Enzymklasse der Transferasen und übertragen Phosphat von energiereichen Donormolekülen wie ATP und GTP auf ein spezifisches Proteinsubstrat, wodurch sie die Aktivität von ca. 30 % aller zellulären Proteine regulieren. Die mehr als 530 Kinasen werden in zwei Gruppen eingeteilt, die Serin/Threonin-Kinasen und die Tyrosin-Kinasen, und stellen mit ca. 2 % aller proteinkodierenden Gene eine der größten Proteinfamilien dar.^[158,159] Die Kinase-Superfamilie besteht aus sieben Familien (AGC, CAMK, CK1, CMGC, STE, TK und TKL), die noch weiter hierarchisch untergliedert werden.^[160]

Die dreidimensionale Struktur von Proteinkinasen ist stark konserviert und besteht aus zwei Domänen (Abbildung 19). Der *N*-Terminus besteht in der Regel aus fünf β -Faltblättern und einer α -Helix, der α C-Helix (Abbildung 19a, dunkelgrauer Bereich). Der größere *C*-Terminus besteht hauptsächlich aus α -Helices (Abbildung 19a, hellgrauer Bereich) und ist mit dem *N*-Terminus über die Scharnierregion (*hinge region*) verbunden, eine tiefe Spalte, die die ATP-Bindungsstelle bildet (Abbildung 19a, gelber Bereich).^[158] Die Purinbase Adenin bildet über seine exozyklische Aminogruppe und den N1-Stickstoff des Pyrimidinringes zwei Wasserstoffbrückenbindungen zu der Scharnierregion aus.^[161] Die Phosphat-Gruppen

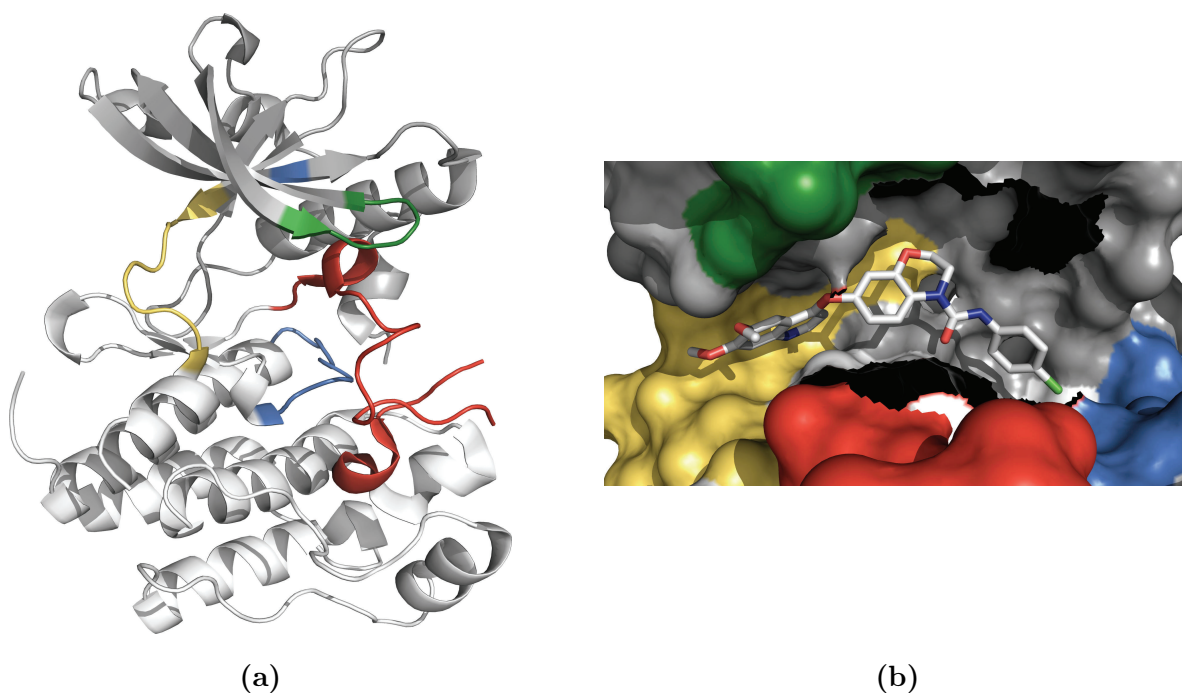


Abbildung 19 Proteinkinasedomäne von (a) VEGFR1 (PDB-Code 3HNG) und (b) VEGFR2 mit gebundenem Inhibitor (PDB-Code 2RL5): dunkelgrau = *N*-Terminus, hellgrau = *C*-Terminus, gelb = Scharnierregion und Türsteher-Rest, grün = *G*-loop, rot = Aktivierungsschleife und blau = Katalyseschleife und hoch konserviertes Lysin. Zur besseren Übersicht wurden in (b) einige Aminosäuren nicht abgebildet.

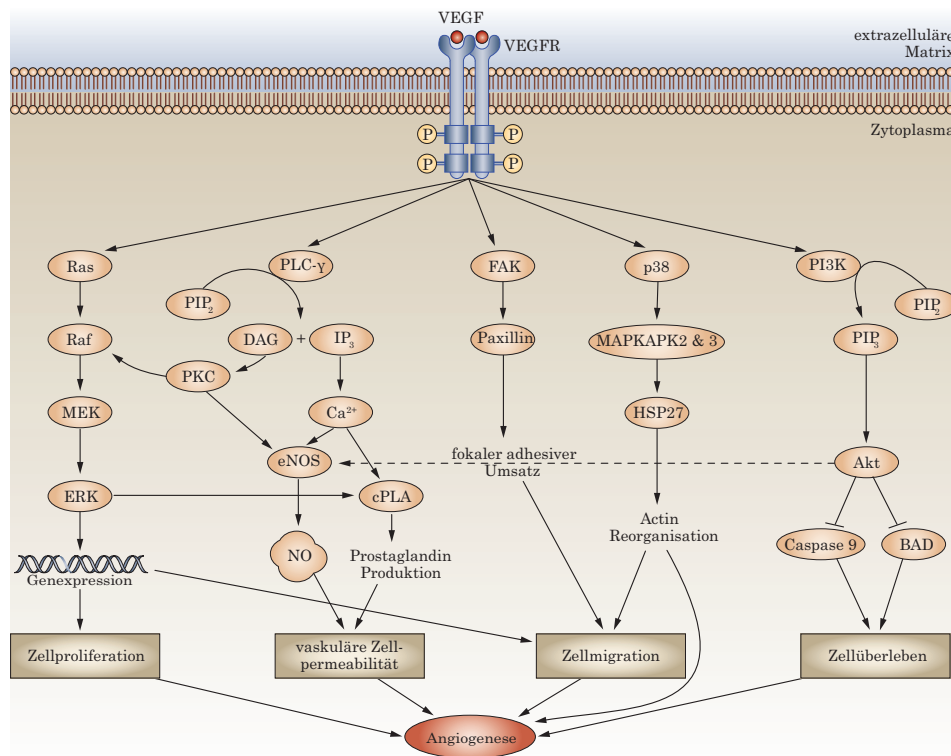


Abbildung 20 Signaltransduktionswege die durch VEGFRs reguliert werden. Die Aktivierung von VEGFRs führt zur Proliferation, vaskulärer Permeabilität, Migration und zum Überleben von Zellen, was die Angiogenese und Lymphangiogenese induziert.^[164]

von ATP werden durch die sogenannte Glycin-reiche Schleife (*glycine rich loop* bzw. *G-loop*) mit der allgemeinen Aminosäuresequenz Gly-X-Gly-X-X-Gly-Val fixiert und für die Übertragung des γ -Phosphats auf ein Substrat ausgerichtet (Abbildung 19a, grüner Bereich).^[160] Durch den hohen Glycinanteil besitzt diese Schleife eine besondere Flexibilität, der beim Design von Inhibitoren eine entscheidende Rolle zugeschrieben wird.^[162] Der Anfang der Scharnierregion wird von einer sogenannten Türsteher-Aminosäure (*gate-keeper*) dominiert, die den Zugang zu einer hydrophoben Tasche im Inneren der Kinase kontrolliert (Abbildung 19b, grauer Bereich rechts neben der Scharnierregion). Diese hydrophobe Tasche (*back pocket*) ist deutlich weniger stark konserviert und bietet bei der Entwicklung selektiver Inhibitoren häufig einen guten Ausgangspunkt.^[163] Ein weiterer flexibler Bereich ist die Aktivierungsschleife (Abbildung 19a, roter Bereich), die typischerweise mit den Aminosäuresequenz DFG (Asp-Phe-Gly) startet und APE (Ala-Pro-Glu) endet. Diese Schleife besitzt bei Rezeptortyrosinkinasen (RTKs) sogenannte Autophosphorylierungsstellen, die die Aktivität der Kinase regulieren. Im unphosphorylierten Zustand besetzt die Aktivierungsschleife die Substratbindestelle (DFG-in), im phosphorylierten Zustand zeigt die Aktivierungsschleife Richtung Lösungsmittel (DFG-out).^[165,166] Der Phosphatgruppentransfer wird durch die Katalyseschleife gewährleistet, eine kurze Aminosäuresequenz im C-Terminus, die bei RTKs in der Regel die katalytische Triade HRD (His-Arg-Asp) trägt (Abbildung 19a, blauer Bereich).^[167,168] Die Katalyseschleife wird durch ein hoch konserviertes Lys unterstützt, das im N-Terminus lokalisiert ist und während der Reaktion einen Kontakt zum α - und β -Phosphat von ATP herstellt.^[169]

VEGFR-3	827	QCEYLSYDASQWEFFPRERLHLGRVL	GYGAFGKVEASAFGIH	KGSSCDTV
VEGFR-2	816	HCERLPYDASKWEFFPRDLKLGKPL	GRGAFGVIEADAFGID	KTATCRTV
VEGFR-1	809	QCERLPYDASKWEFARERLKLGSLS	GRGAFGKVQASAFGIK	KSPTCRTV
VEGFR-3	877	AVKMLKEGATASEHRLMSELKILIH	IGNHLNVNLLGACTKP	QGGLPMVI
VEGFR-2	866	AVKMLKEGATHSEHRLMSELKILIH	HIGHHLNVNLLGACTKPGG	PLPMVI
VEGFR-1	859	AVKMLKEGATASEYKALMTTELKIL	THIGHHLNVNLLGACTKQGG	PLPMVI
VEGFR-3	927	VEFCKYGNLSNELRAKRDAFS	975	LTMEDLVCSYFQVAR
VEGFR-2	916	VEFCKYGNLSSTYLRSKRNEFV	965	LTLEHLICYSYFQVAK
VEGFR-1	909	VEYCKYGNLSNYLKSQRDLFF	959	ITMEDLISYFQVAR
VEGFR-3	1024	GMEFLASRKCIHRDLAARNILLSE	SDVVKICDFGLARDI	YKDPDYVRKGS
VEGFR-2	1015	GMEFLASRKCIHRDLAARNILLSE	KNVVKICDFGLARDI	YKDPDYVRKGD
VEGFR-1	1009	GMEFLSSRKCIHRDLAARNILLSE	NNVVKICDFGLARDI	YKNPDYVRKGD
VEGFR-3	1074	ARLPLKWMAPESIFDKVYTTQSD	VWSFGVLLWEIFSLGASPY	PGVQINEE
VEGFR-2	1065	ARLPLKWMAPETIFDRVYTIQSD	VWSFGVLLWEIFSLGASPY	PGVKIDEE
VEGFR-1	1059	TRLPLKWMAPESIFDKIYSTKSD	VWSYGVLLWEIFSLGGS	PYPGVQMEDD
VEGFR-3	1124	FCQRLRDGTRMRAPELATPAIR	RIMLNCWSGDPKARPAFSEL	VEILGDL
VEGFR-2	1115	FCRRLKEGTRMAPDYTPPEMYQ	TMLDCWHGEPSQRPTFSEL	VEHLGNLL
VEGFR-1	1109	FCSRLREGMRMRAPEYSTPEIY	QIMLDCWHRDPKERPRFAEL	VEKLGDL
VEGFR-3	1174	QGRGLQE		
VEGFR-2	1165	QANAQQD		
VEGFR-1	1159	QANVQQD		

Abbildung 21 Sequenzvergleich von VEGFR1, VEGFR2 und VEGFR3. Schwarz hinterlegte Aminosäuren zeigen Unterschiede in der ATP-Bindungsstelle, grau hinterlegte Aminosäuren Unterschiede außerhalb der ATP-Bindungsstelle. Grün = *G-loop*, blau = katalytische Triade und hochkonserviertes Lysin, gelb = Türsteherrest und rot = Autophosphorylierungsstellen in der Aktivierungsschleife.^[172]

VEGFRs sind RTK mit einer extrazellulären Immunoglobulindomäne für die Bindung von VEGF, einer kurzen Transmembranhelix und einer intrazellulären Kinasedomäne. Sie sind an unterschiedlichen Signaltransduktionswegen beteiligt, wobei die Aktivierung von VEGFR1 und VEGFR2 hauptsächlich zu Angiogenese führt und die Aktivierung von VEGFR3 zu Lymphangiogenese und Permeabilität des lymphatischen Systems (Abbildung 20). Die Rezeptoren bilden Homo- und Heterodimere, die, je nach Kombination ihrer Monomere, unterschiedliche Isoformen von VEGF binden und unterschiedliche zelluläre Funktionen übernehmen. Die Aktivierung der intrazellulären Kinasedomäne erfolgt letztendlich über die Autophosphorylierung der Aktivierungsschleife an Position Y1059 und möglicherweise auch an Position Y1054.^[164,170,171] Die erste Kristallstruktur einer Kinasedomäne eines VEGFR's wurde 1999 von McTIGUE *et al.* veröffentlicht, denen es gelang ein rekombinantes VEGFR2Δ50-Konstrukt als *apo*-Protein zu kristallisieren (PDB-Code 1VR2).^[171] Die Struktur enthält die oben beschriebenen typischen Strukturelemente von Proteinkinasen, wobei ihre dreidimensionale Anordnung im Vergleich zu anderen RTKs zu einer etwas stärker geöffneten Nukleotidbindungsstelle führt. Nachdem anfängliche Kristallisationsversuche scheiterten, wurde die KID, eine stark geladene und hydrophile 68 Aminosäuren-Schleife mit sechs Lysin, fünf Arginin, acht Glutamat und fünf Aspartat, wie auch bei allen nachfolgenden Kristallisationsversuchen entfernt.^[171,173–175] Es konnte gezeigt werden, dass die KID nicht direkt für die katalytische Aktivität der VEGFRs und RTKs der gleichen Kinasefamilie benötigt wird, einige wenige Aminosäuren der KID jedoch bei der Signaltransduktion in der Zelle zur Bindung anderer Proteine benötigt werden.^[176–178]

Die Unterschiede zwischen den einzelnen VEGFRs sind relativ gering (Abbildung 21).^[172] Obwohl die Primärstruktur sich in etwa um 30 % unterscheidet, besteht in der Regel eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zwischen den veränderten Aminosäuren (z.B. Ala statt Gly, oder Asp statt Glu). Zudem befinden sich die meisten Veränderungen außerhalb der Nukleotidbindungsstelle, weshalb die Unterschiede hauptsächlich in der dreidimensionalen Struktur (Tertiärstruktur) der einzelnen VEGFRs zu suchen sind. Die entscheidenden Unterschiede in der Nukleotidbindungsstelle finden sich zum einen im *G-loop*, wo sich in VEGFR3 Tyr statt Arg befindet und zum anderen in der Scharnierregion, wo bei VEGFR1 Phe durch Tyr, bei VEGFR2 Tyr und Asn durch Phe und Thr und bei VEGFR3 Tyr wieder durch Phe ersetzt wurde (Abbildung 21). Der Vergleich z.B. zur Serin/Threonin-Proteinkinase Pim1 zeigt jedoch drei signifikante Unterschiede in der Nukleotidbindungstasche. In der aktiven Tasche der VEGFRs sind hauptsächlich sterisch relativ wenig anspruchsvolle Aminosäuren wie z.B. Valin zu finden, wogegen in Pim1 größere Aminosäuren wie Leucin oder Isoleucin zu finden sind. Auch der vergleichsweise hohe Anteil an aromatischen Aminosäuren wie Tyrosin in den VEGFRs ist auffällig, genauso wie die leicht positiv geladene Oberfläche der Nukleotidbindungsstelle (bei Pim1 deutlich negativ geladen). Ein wesentlicher Unterschied sind außerdem zwei konservierte Cysteine (VEGFR1: C913, C1040, VEGFR2: C920, C1047, VEGFR3: C931, C1058), die direkt in die aktive Tasche hineinragen. Besonders das Cystein direkt vor dem DFG-Motiv hat in der Literatur Beachtung gefunden, da es sich für die Entwicklung kovalent gebundener Inhibitoren eignen sollte.^[179]

3. Eigene Arbeiten

3.1. Iridiumkomplexe mit antiangiogenen Eigenschaften

3.1.1. VEGFR-Inhibitoren – Die erste Generation

Einführung und Ergebnisse der Diplomarbeit

Die Entwicklung potenter und selektiver Kinaseinhibitoren war eine der großen Herausforderungen der medizinischen Chemie der letzten 10 Jahre und ist auch heute noch ein schwieriges Unterfangen.^[180–182] Trotz der bekannten Hindernisse^[183–185] wurde mit Axitinib (Inlyta, *Pfizer*) im Januar 2012 der 24. Proteinkinaseinhibitor von der FDA zugelassen.^[186] Axitinib ist neben Bevacizumab (*Genentech*), Lenvatinib (*Eisai Co.*), Pazopanib (*GlaxoSmithKline*), Pegaptanib (*OSI/Pfizer*), Ranibizumab (*Genentech*) und Vandetanib (*AstraZeneca*) der siebte Proteinkinaseinhibitor mit antiangiogenen Eigenschaften, dessen molekulares Ziel eine der VEGFR-Kinasen bzw. ein VEGF ist.^[187–191] Bei diesen Kinaseinhibitoren handelt es sich zum Großteil um klassische, kleine, rein organische Moleküle, oder alternativ um monoklonale Antikörper.

MEGGERS *et al.* verfolgen ein neues Konzept in der Medizinalchemie, bei dem oktaedrische Metallkomplexe eingesetzt werden. Das Metall dient dabei in der Regel als rein strukturgebendes Element, die organischen Liganden gewährleisten die molekulare Erkennung und Modulation der Kinaseaktivität. Ein Vorteil gegenüber klassischen Verbindungen ist die einfache Zugänglichkeit globulärer Strukturen, die durch eine oktaedrische Koordinationsgeo-

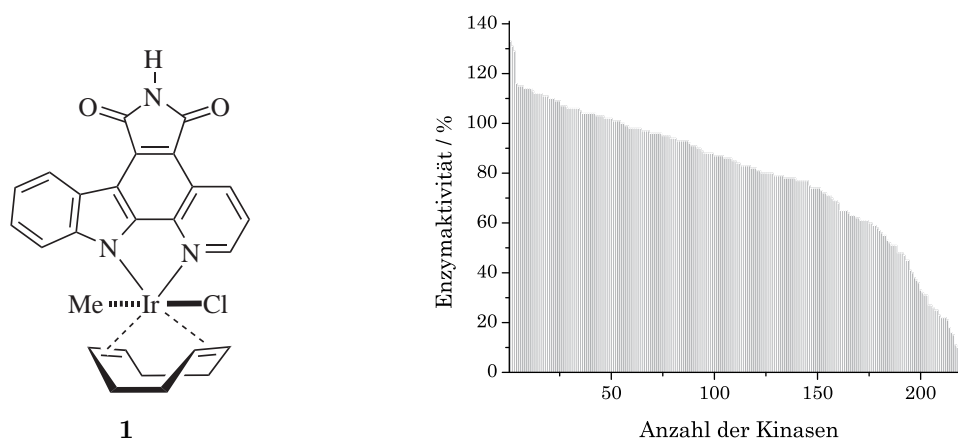
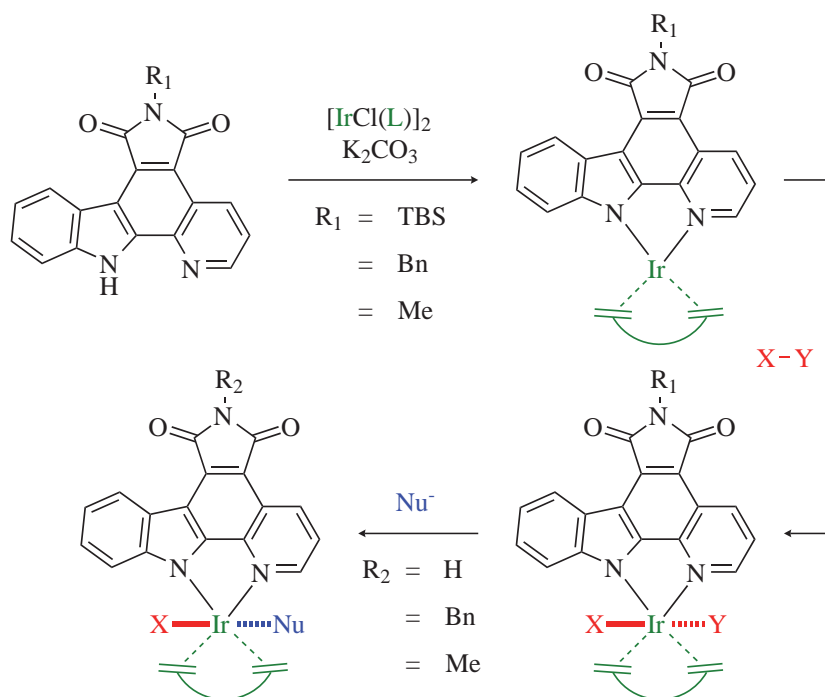


Abbildung 22 Leitstruktur 1 und Selektivitätsprofil gegenüber 263 getesteten Kinasen.^[19]

metrie realisiert werden und bei rein organischen Verbindungen über aufwendig zu synthetisierende Stereozentren aufgebaut werden müssen. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit organische Reste definierter und variabler in der aktiven Tasche einer Kinase positionieren zu können (bis zu 30 Stereoisomere).^[10] Mit diesem Konzept konnte in den letzten Jahren eine ganze Reihe außerordentlich potenter und vor allem selektiver Kinaseinhibitoren erhalten werden, die z.T. auch *in vivo* Aktivität zeigten.^[25,26,192,193] Bis zu Beginn dieser Arbeit wurden, bis auf wenige Ausnahmen,^[194,195] aufgrund ihrer außerordentlichen Stabilität und Inertheit ausschließlich Rutheniumkomplexe für die Entwicklung von Kinaseinhibitoren eingesetzt. In meiner Diplomarbeit konnte ich jedoch zeigen, dass auch Iridium interessante Eigenschaften zur Entwicklung von Kinaseinhibitoren besitzt und gleichzeitig eine deutlich andere Koordinationschemie zeigt als Ruthenium.^[19] In diesen Arbeiten wurde eine erste Leitstruktur für die Entwicklung von Iridiumkomplexen mit antiangiogenen Eigenschaften erhalten, die gegen 263 Kinasen getestet wurde und bereits ein ordentliches Selektivitätsprofil für VEGFR3 zeigte (Abbildung 22).

Synthesestrategien

Die Darstellung der in meiner Diplomarbeit synthetisierten Iridium-Komplexe (**1**, **17**, **18**, **21**, **22**, **23**, **26**, **35**) erfolgte nach der in Schema 2 gezeigten Synthesestrategie, die auch in dieser Arbeit verwendet wurde. Ausgehend von geschützten Pyridocarbazolen wurden zunächst dimere Iridium(I)-Olefinchelatorvorläuferkomplexe $[\text{IrCl}(\text{L})]_2$ zu Iridium(I)-Komplexen umgesetzt. Aus diesen stark elektronenreichen Iridium(I)-Komplexen wurden anschließend durch oxidative Additionen die gewünschten Iridium(III)-Komplexe erhalten. Durch Ligandenaustauschreaktionen konnte die Koordinationssphäre weiter modifiziert werden und in der Regel

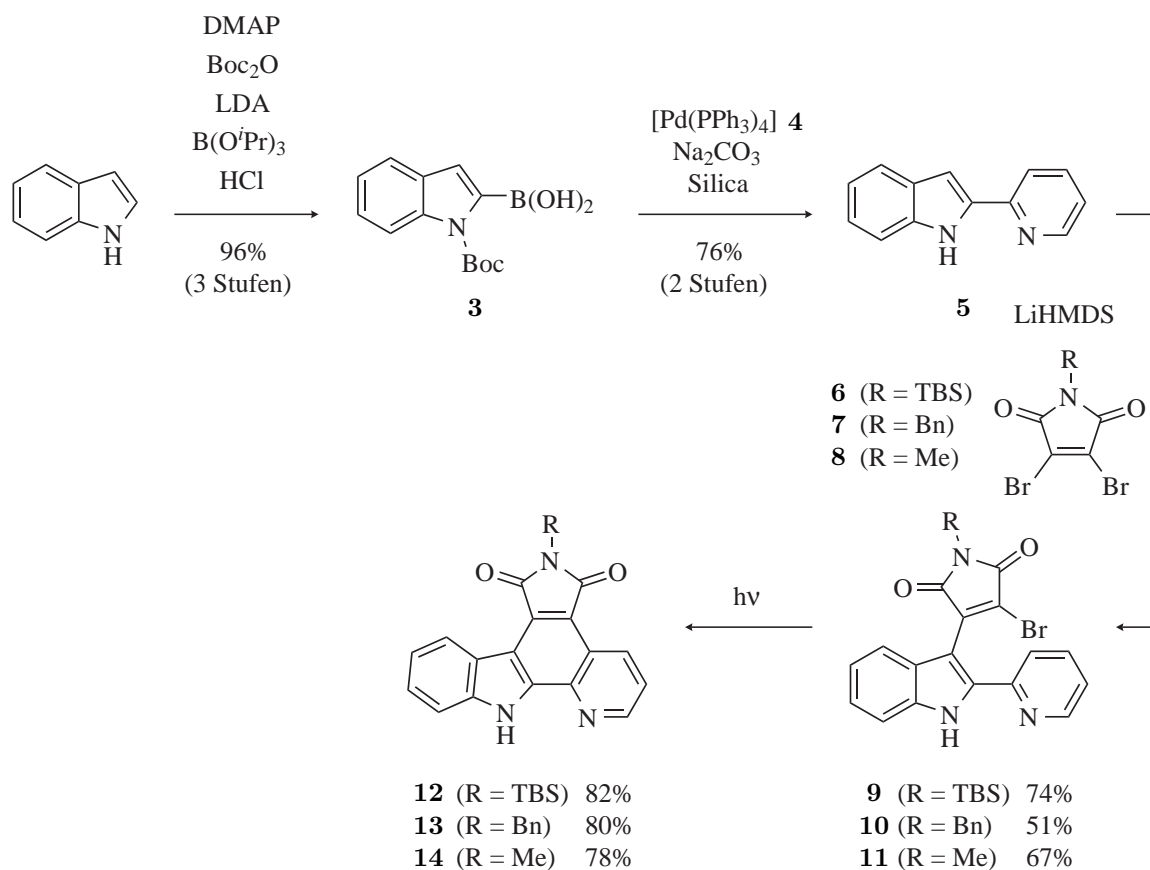


Schema 2 Schematische Darstellung der biologisch aktiven Iridium(III)-Komplexe.^[19]

lieferte die Entschützung des Maleimids die biologisch aktive Spezies. Die oxidative Addition war dabei aus synthetischer Sicht der Schlüsselschritt, da einerseits die instabilen Iridium(I)-Komplexe in stabile und inerte Iridium(III)-Verbindungen überführt wurden und zusätzlich die Stereochemie der Komplexe festgelegt wurde. Die erhaltenen Molekülstrukturen und Vergleiche der dazugehörigen NMR-Spektren zeigten dabei eine ausgesprochen hohe Präferenz für die Bildung der *trans*-Komplexe. Tatsächlich konnte nur unter sehr speziellen Reaktionsbedingungen ein einziger *cis*-Komplex dargestellt werden (ein Dichloro-COD-Komplex), der jedoch in Lösung zügig zum *trans*-Komplex isomerisierte.^[19] Erste einfache mechanistische Untersuchungen zeigten, dass der Reaktionsverlauf stark von den eingesetzten Reagenzien abhängig war. Die oxidative Addition von gereinigtem, frisch destilliertem Methyljodid lieferte den Methyljodid-Komplex, was in der Literatur einem S_N2-ähnlichen Mechanismus zugeordnet wird,^[196,197] mit katalytischen Mengen Iod dagegen wurde in sehr guten Ausbeuten der Diiodo-Komplex erhalten, was auf einen radikalischen Mechanismus hindeutete.^[19,196]

Synthese der Ausgangsverbindungen

Zu Beginn wurden literaturbekannte Pyridocarbazzoliganden dargestellt (Schema 3).^[198,199] Ausgehend von 1*H*-Indol, mittels DMAP und Boc₂O geschützt (Verbindung **2**), wurde zunächst durch eine Boc-vermittelte regioselektive Deprotonierung mit LDA, nukleophilem Angriff der lithiierten Spezies an B(O^{*i*}Pr)₃ und anschließender Hydrolyse mit Salzsäure,



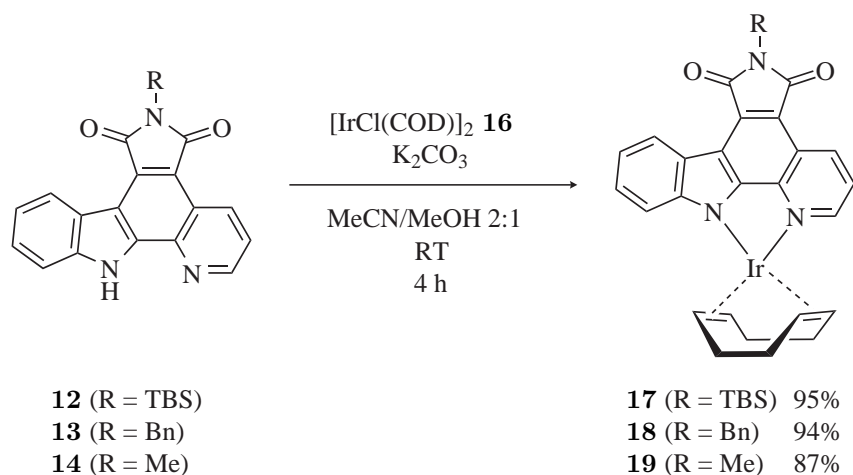
Schema 3 Schematische Darstellung der literaturbekannten Synthese der Pyridocarbazzol-Pharmakophorliganden **12–14**.^[200–202]

Borsäure **3** dargestellt. Borsäure **3** wurde in einer SUZUKI-Kreuzkupplung mit Natriumcarbonat, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ **4** und 2-Brompyridin zum geschützten Pyridylindol **15** umgesetzt, das direkt mittels Silica unter Erwärmen im FV zum freien Pyridylindol **5** entschützt wurde. In MICHAEL-Addition-ähnlichen Kondensationsreaktionen wurden mittels LiHMDS und den geschützten Maleimiden **6–8**^[202–205] die Monobromide **9–11** dargestellt, aus denen anschließend in photochemischen Zyklisierungen in einer Gesamtausbeute von 38–44 % über sieben Stufen die Pyridocarbazole **12–14** erhalten wurden.^[201] Als Metallvorläuferkomplex wurde $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ **16** verwendet, das durch Erhitzen von $\text{IrCl}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ mit einem Überschuss COD in Isopropanol/Wasser 4:5 erhalten werden konnte.^[206]

Darstellung bioaktiver Iridiumkomplexe

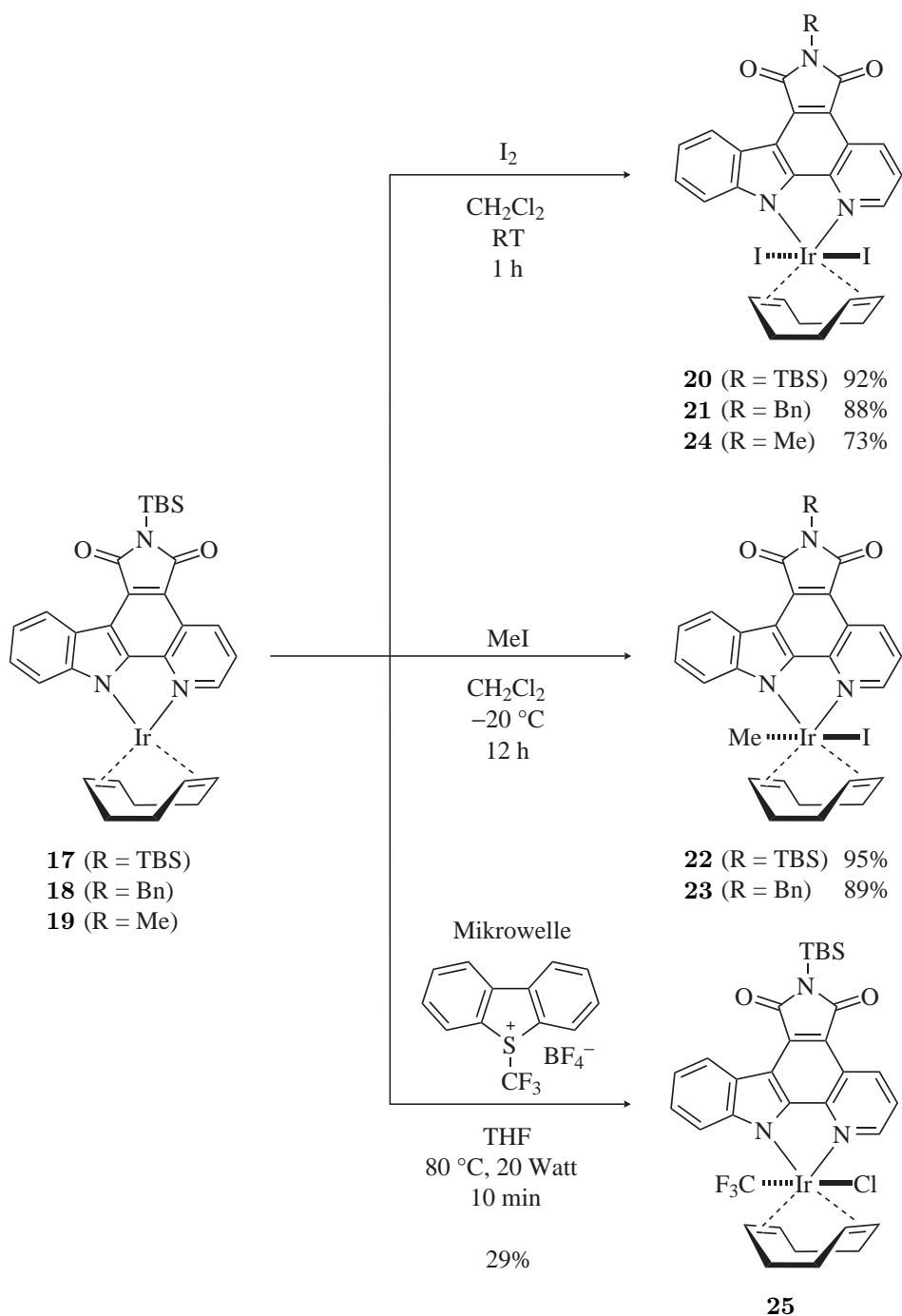
Die Pyridocarbazole **12–14** wurden zusammen mit $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ **16** in MeCN/MeOH 4:1 suspendiert, wobei dunkelviolette Suspensionen entstanden (Schema 4). Die quadratisch planaren, hydrophoben Iridium(I)-Komplexe **17–19** waren in dem verwendeten Lösungsmittelgemisch nahezu unlöslich, so dass sie durch Filtration oder Zentrifugieren und Waschen mit Diethylether isoliert werden konnten. Vermutlich aufgrund ihrer hohen metallzentrierten Elektronendichte mussten **17–19** direkt weiter umgesetzt werden, da oxidative Additionen mit gelagerten Iridium(I)-Komplexen nicht mehr erfolgreich waren. Möglicherweise fand, in Analogie zu VASKA's-Komplex, eine langsame Reaktion mit Luftsauerstoff,^[207–209] oder eine andere Zersetzungsreaktion statt.

Die folgenden oxidativen Additionen (Schema 5) boten einen sehr guten Zugang zu den oktaedrischen Iridium(III)-Komplexen und verliefen stereoselektiv zu den *trans*-Komplexen. Erste Versuche zur Darstellung der Diiodo-Komplexe **20** und **21** mit Methyljodid und katalytischen Mengen Iod waren zwar erfolgreich,^[19] benötigten jedoch relativ viel Zeit und lieferten Produktgemische der Diiodo-Komplexe und der Methyljodid-Komplexe **22** und **23**. Die Umsetzung von **17–19** mit einer quantitativen Menge Iod ergaben dagegen innerhalb von einer Stunde in guten Ausbeuten und hoher Reinheit die Diiodo-Komplexe **20**, **21** und **24**. Die etwas geringere Ausbeute von Verbindung **24** war auf die sehr schlechte Löslich-



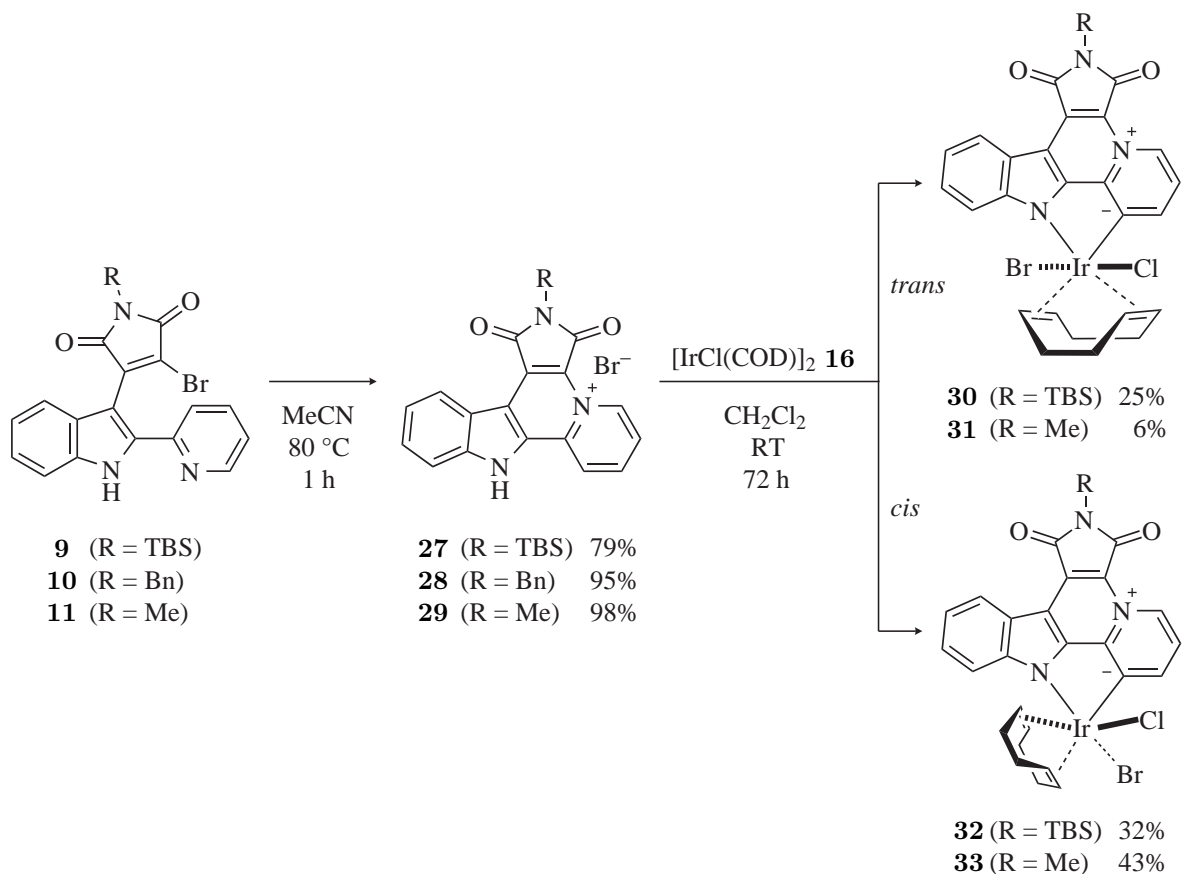
Schema 4 Darstellung der Iridium(I)-Komplexe **17–19**.^[19,25]

keit des Startmaterials **19** zurückzuführen. Die Methyliodid-Komplexe **22** und **23** wurden durch die Reaktion von **17** und **18** mit einem großen Überschuss Methyliodid erhalten.^[19] Eine sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab, dass niedrige Temperaturen und Ausschluss von Licht einen sauberen Verlauf der Reaktion begünstigten und die Produkte annähernd in quantitativen Ausbeuten erhalten werden konnten.^[25] Entscheidend war zusätzlich die vorherige Reinigung des Methyliodids, da schon kleinste Verunreinigungen z.B. mit Iod zu den Diiodo-Komplexen führten, was starke Indizien für einen S_N2-ähnlichen Mechanismus bei der Bildung der Methyliodid-Komplexe und einen radikalischen Mechanismus bei der Bildung der Diiodo-Komplexe waren. Die Methyliodid-Komplexe wa-



Schema 5 Oxidative Additionen mit Iod, Methyliodid und (Trifluoromethyl)dibenzothiopheniumtetrafluoroborat zu Iridium(III)-Komplexen **20–25**.^[19,25]

ren oberhalb von 40 °C instabil, weshalb Lösungsmittel grundsätzlich bei maximal 30 °C entfernt wurden. Die Iodo-Liganden der Komplexe **20–24** waren aufgrund der starken *trans*-Effekte und sterischem Druck relativ labil (Bindungslängen Ir–I: 2.72 Å für Komplex **21** und 2.80 Å für Komplex **23**)^[19] und eigneten sich hervorragend für Ligandenaustauschreaktionen. Die Synthese des Trifluormethylchlorid-Komplexes **25** konnte durch Verwendung von (Trifluormethyl)dibenzothiopheniumtetrafluoroborat, einer formalen CF₃⁺-Quelle, im Mikrowellenreaktor bei 80 °C und 20 W und anschließender Addition von TBACl realisiert werden. Ir–CF₃-Bindungen wurden zum ersten Mal 1964 von TREICHEL *et al.* für Übergangsmetalle beschrieben.^[210] COLLMAN *et al.* und JOHNSON *et al.* untersuchten 1968 bzw. 1969 den Einfluss von perfluorierten Resten auf oxidative Additionen und fanden im allgemeinen einen stabilisierenden Effekt auf die Metall-Kohlenstoff-Bindung, der mit steigender Oxidationszahl des Metalls stärker wird und auf die starke Elektronegativität der CF₃-Gruppe und die damit verbundene Kontraktion der beteiligten Metallorbitale und zusätzlich einer schwachen π -Rückbindung zurückgeführt wurde.^[211,212] Dieser, im Vergleich zum analogen Methylchlorid-Komplex **26**, Gewinn an Stabilität konnte auch für Komplex **25** beobachtet werden, genauso wie eine erhebliche Steigerung der Polarität. Ebenfalls sehr stabile Komplexe wurde mit einer Variante des Pyridocarbazolliganden erhalten. Die Monobromide **9–11** wurden dazu nicht wie üblich photochemisch, sondern thermisch zyklisiert, wobei die *iso*-Pyridocarbazolsalze **27–29** gebildet wurden (Schema 6). Aufgrund



Schema 6 Darstellung der *iso*-Pyridocarbazole **27–29** und ihre CH-Aktivierung zu den *trans*-Komplexen **30** und **31** und den *cis*-Komplexen **32** und **33**.^[213]

ihrer außerordentlich hohen Polarität und sehr schlechten Löslichkeit war eine säulenchromatographische Reinigung der Verbindungen nicht möglich, die jedoch durch Waschen mit Acetonitril in sehr guter Reinheit erhalten werden konnten. Ein Vergleich ihrer ^1H -NMR-Spektren mit den Spektren der regulären Pyridocarbazolliganden zeigten eine deutliche Tieffeldverschiebung der aromatischen Signale um bis zu 1.4 ppm in CDCl_3 , was ein Beleg für eine deutliche Entschirmung der aromatischen Protonen und einer damit einhergehenden Steigerung der CH-Azidität war.

Die *iso*-Pyridocarbazolsalze **27** und **29** wurden mit Vorläuferkomplex **16**, in Anlehnung an ein Protokoll von SONG *et al.*,^[213] in Dichlormethan suspendiert und 72–168 Stunden gerührt, wobei die Suspension sehr langsam in eine intensiv orange Lösung überging. Die Isolierung der zwei jeweils äußerst intensiv orangen Reaktionsprodukte lieferte in moderaten bis geringen Ausbeuten die *trans*-Komplexe **30** und **31** und die *cis*-Komplexe **32** und **33**. Im Gegensatz zu den Iridium(III)-Komplexen mit regulären Pyridocarbazolliganden war die Bildung des *cis*-Isomers favorisiert, was vermutlich auf die Natur der *iso*-Pyridocarbazolsalze zurückzuführen war. SONG *et al.* beschrieben 2008 verwandte Liganden als *remote py-NHCs*, die 2005 von SCHNEIDER *et al.* eingeführt wurden.^[213–216] Solche *remote py-NHCs* besitzen lediglich ein Heteroatom in *ortho*- oder *para*-Position zum Carbenkohlenstoff und sind in der Literatur für ihre starken σ -Donor und π -Akzeptorqualitäten bekannt, die dabei sogar die Bindungsstärken der Metall-Carben-Bindungen typischer NHCs wie Imidazol-2-ylidene übertreffen.^[213] Noch signifikanter ist jedoch der *trans*-Effekt dieser Ligandensysteme, der zu einer erheblichen Labilisierung des zum *remote py-NHC* stehenden Liganden führt, was für Anwendungen z.B. in der Katalyse besonders attraktiv ist.^[214,216,217] Von Komplex **31** konnte eine Molekülstruktur erhalten werden (Abbildung 23), die interessante Strukturmerkmale zeigte und eine Besetzung der Axialligandenpositionen mit Cl^-/Br^- 1:1 offenbarte. Der Chloro-Ligand wurde aus Metallvorläuferkomplex **16**, der Bromo-Ligand aus *iso*-Pyridocarbazolsalz **29** erhalten. Die durchschnittliche Bindungslänge der Axialliganden ist mit 2.473 Å ungefähr 0.023 Å länger als bei den gemittelten Bindungslängen der

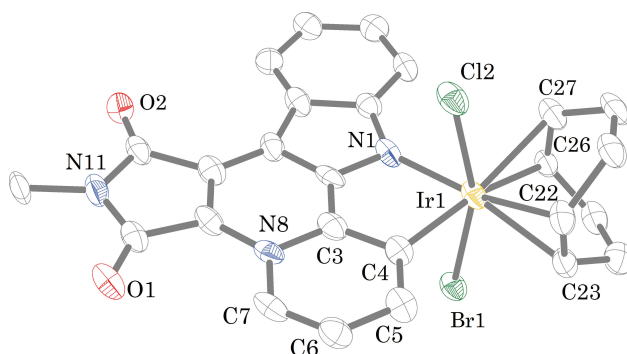
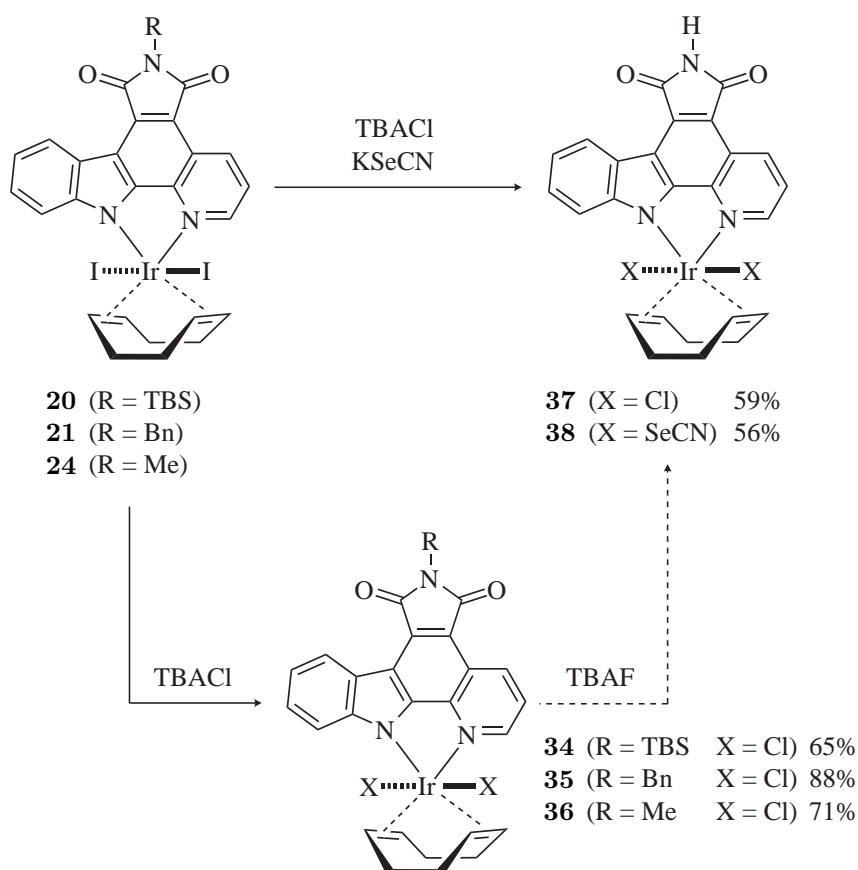


Abbildung 23 Molekülstruktur von Komplex **31**. ORTEP-Ellipsoide mit 50 %-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel ($^\circ$): Ir1–Cl2 = 2.46(14), Ir1–Br1 = 2.49(11), Ir1–N1 = 2.06(7), Ir1–C4 = 2.09(8), Ir1–C22 = 2.23(8), Ir1–C23 = 2.21(9), Ir1–C26 = 2.32(8), Ir1–C27 = 2.32(9), C3–C4 = 1.42(12), C4–C5 = 1.35(13), C5–C6 = 1.42(12), C6–C7 = 1.34(13), C22–C23 = 1.37(13), C26–C27 = 1.39(13); Br1–Ir1–Cl2 = 161(4), N1–Ir1–Cl2 = 80.4(2), N1–Ir1–Br1 = 84.2(2), C4–Ir1–Cl2 = 84.6(2), C4–Ir1–Br1 = 82.2(2).

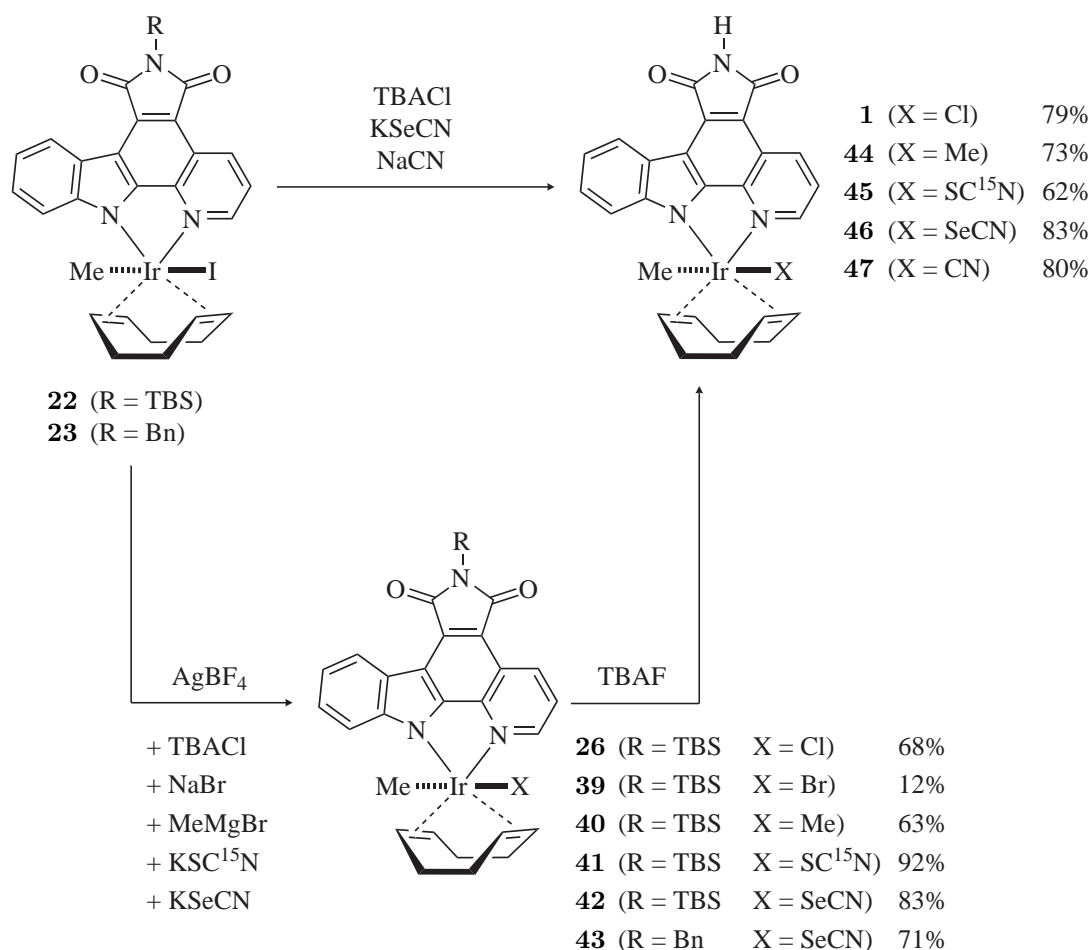
entsprechenden Dichloro- bzw. Dibromo-Komplexe, von denen ebenfalls Molekülstrukturen bekannt sind und deren Bindungslängen 2.379 Å (Dichloro-Komplex) und 2.520 Å (Dibromo-Komplex) betragen.^[19] Massenspektrometrische Untersuchungen von Komplex **31** deuteten auf eine etwas stärkere Ir–Br-Bindung hin, da nach Ionisierung mittels APCI ausschließlich das Bromo-Komplexbkation gefunden wurde und der Chloro-Ligand als Abgangsgruppe funktionierte. Die leicht verlängerten Bindungen spiegeln sich auch im Bindungswinkel von 160.91° für Br₁–Ir–Cl₂ wider, der eher dem Bindungswinkel von Br–Ir–Br (161.03°) als dem von Cl–Ir–Cl (160.44°) entspricht. Die Ir1–C4-Bindung ist mit 2.093 Å in etwa 0.087 Å länger als bei einem vergleichbaren *remote py-NHC*-Komplex (2.006 Å)^[213] und auch die charakteristische Verschiebung des Carbenkohlenstoffs des Literaturkomplexes im ¹³C-NMR bei ca. 180 ppm unterscheidet sich signifikant von der Verschiebung von C4 in Komplex **31** (ca. 140 ppm). Der oben beschriebene starke *trans*-Effekt zeigt sich in der Aufweitung der Bindung zwischen C26–C27, die mit 1.391 Å etwa 0.024 Å länger ist als die C22–C23-Bindung, wogegen in den Komplexen mit regulärem Pyridocarbazolliganden in der Regel die Doppelbindung *trans* zum Indol etwas länger ist.^[19] Ein weiteres interessantes Strukturmerkmal sind die Bindungslängen innerhalb des Pyridinrings des *iso*-Pyridocarbazols, die mit 1.337–1.418 Å alternierend stark variieren und auf eine Schwächung der Aromatizität zu definieren und lokalisierten Einzel- und Doppelbindungen hinweisen. Insgesamt zeigten sich also deutliche Unterschiede in der Bindungssituation von Komplex **31** sowohl zu dem *remote py-NHC*-Literaturkomplex, als auch dem Dichloro- bzw. Dibromo-Komplex mit regulärem Pyridocarbazol, was auf die spezielle Struktur des *iso*-Pyridocarbazolliganden (Heteroatom in *meta*-Stellung) zurückzuführen ist. Es handelt sich nicht um eine klassische Koordinationsverbindung oder einen echten *remote py-NHC*-Komplex, sondern vielmehr um eine Mischung mit charakteristischen Merkmalen beider Verbindungsklassen.

Die Iridium(III)-Komplexe **20–24** wurden in Ligandenaustauschreaktionen weiter funktionalisiert und zu bioaktiven Verbindungen umgesetzt (Schema 7 und Schema 8). Zunächst wurden die Diiodo-Komplexe **20**, **21** und **24** mittels eines Überschusses TBACl in THF zu den Dichloro-Komplexen **34–36** derivatisiert. Verbindung **35** besaß eine sperrige Benzyl-Schutzgruppe an der Imid-Funktion, die die Ausbildung wichtiger Wasserstoffbrücken in der aktiven Tasche des Enzyms verhinderte. Der große sterische Anspruch der Benzyl-Gruppe machte auch unspezifische Wechselwirkungen, mit anderen Biomakromolekülen als Kinasen, nahezu unmöglich, weshalb **35** lediglich als Modellsystem diente. Die Imid-Funktion von Komplex **36** war ebenfalls blockiert, jedoch nur mit einer relativ schlanken Methyl-Schutzgruppe. Diese verhinderte ebenfalls die Ausbildung der bereits genannten Wasserstoffbrückenbindungen und damit ein effektives Binden des Komplexes an sein spezifisches Enzym, war aber sterisch noch nicht so anspruchsvoll, dass jegliche Wechselwirkungen mit anderen Biomolekülen verhindert wurden bzw. zeigte eindeutig, ob die Imid-Funktion essenziell für die biologische Aktivität von Komplex **36** ist. Diese Eigenschaften machten Komplex **36** zu einer interessanten Kontrollsubstanz, mit der die Spezifität der biologischen Aktivität überprüft werden konnte. Verbindung **34** wurde entschützt, wodurch Komplex **37** mit



Schema 7 Ligandenaustauschreaktionen der Diiodo-Komplexe **20**, **21** und **24** zur indirekten und direkten Darstellung der biologisch relevanten Verbindungen **36**, **37** und **38**.

freier Imid-Funktion erhalten wurde. Die Entschützung mit TBAF führte zu signifikanter Zersetzung des Dichloro-Komplexes, wodurch eine aufwendige Reinigung notwendig wurde und nur mäßige Ausbeuten erzielt werden konnten. Durch systematische Untersuchungen der Reaktion wurde ein direkter Weg von **20** zu **37** entwickelt, bei dem **20** zunächst in THF gelöst und mit einem Überschuss TBACl versetzt wurde. Das Lösungsmittel wurde nach wenigen Minuten direkt wieder entfernt, wobei ein rotoranges viskoses Öl erhalten wurde, das über Nacht stehen gelassen wurde. Am nächsten Morgen konnte **37** durch säulenchromatographische Reinigung in guten Ausbeuten erhalten werden. Durch diesen Reaktionsverlauf wurden nicht nur höhere Ausbeuten erhalten, sondern es konnte auch ein Reaktionsschritt gespart werden und ein unbeabsichtigter potentieller Cl^-/F^- -Ligandenaustausch ausgeschlossen werden. Die Reaktion von Komplex **20** mit Kaliumselenocyanat führte direkt zu der entschützten Verbindung **38**, die jedoch nicht sauber isoliert werden konnte. Die Vermutung, dass der ambidente Selenocyanat-Ligand teilweise über Selen und teilweise über Stickstoff koordiniert und evtl. ein dynamisches Gleichgewicht vorlag konnte durch die analytischen Daten nicht gestützt werden, da z.B. im ^{77}Se -NMR nur ein einziges Signal erhalten wurde. Welches Koordinationsisomer vorlag, konnte für den Diselenocyanat-Komplex **38** nicht abschließend geklärt werden. Aufgrund der IR-Daten lag jedoch die Vermutung nahe, dass der Selenocyanat-Ligand ausschließlich über Selen koordinierte. Auch die Methyliodid-Komplexe **22** und **23** wurden zunächst in einer zweistufigen Synthese zu den geschützten Komplexen



Schema 8 Schrittweise und direkte Darstellung der biologisch aktiven Leitstruktur **1** und der Verbindungen **44–47**.

26 und **39–43** umgesetzt (Schema 8). Dazu wurden die Komplexe **22** und **23** in der Regel in THF gelöst, zunächst mit Silbertetrafluoroborat und anschließend mit dem entsprechenden anorganischen Salz versetzt. Für die Darstellung von Komplex **40** wurde auf die Zugabe von Silbertetrafluoroborat verzichtet. Anschließend wurde wieder mit TBAF entschützt, wobei auch hier signifikante Zersetzung der Verbindungen beobachtet wurde. Lediglich die Entschützung des Dimethyl-Komplexes **40** konnte erfolgreich mit guter Ausbeute mittels TBAF durchgeführt werden. Die entschützten Komplexe **1** und **44–47** wurden analog über eine kombinierte Reaktion (Ligandenaustausch und Entschützung) erhalten, bei denen die Komplexe **22** und **23** in THF bzw. DMF gelöst wurden und über Nacht mit dem entsprechenden Salz gerührt (DMF) bzw. nach Entfernen des Lösungsmittels stehen gelassen wurden (THF). Das DMF wurde am nächsten Tag bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt und sämtliche Reaktionen säulenchromatographisch gereinigt. Die Koordinationsmodi der ambidenten Thiocyanat- und Selenocyanat-Liganden konnten durch Verwendung von isoto- penmarkiertem Thiocyanat und einer Kombination aus ¹⁵N-NMR, ⁷⁷Se-NMR und Röntgen- kristallstrukturanalyse eindeutig aufgeklärt werden. Von dem Benzyl-geschützten Komplex **45** mit Thiocyanat konnte in meiner Diplomarbeit eine Molekülstruktur erhalten werden, bei der im Kristall ausschließlich eine Koordination über Schwefel beobachtet wurde.^[19] Das Lösen der Kristalle und die zeitabhängige Untersuchung der entstandenen Lösung mittels

^1H -NMR zeigte, dass sich, ausgehend von einer nahezu isomerenreinen Lösung, mit der Zeit ein 3:1 Gleichgewicht zugunsten des Schwefel-koodinierten Isomers einstellte. Charakteristisch war außerdem die chemische Verschiebung des Ir–Me-Protonensignals, das für das Schwefel-koodinierte Hauptisomer im Vergleich zum Stickstoff-koodinierten Isomer um ca. 0.3 ppm tieffeldverschoben war. Das gleiche Isomerenverhältnis und eine ähnliche charakteristische Tieffeldverschiebung von 0.2 ppm konnte auch für den TBS-geschützten Komplex **41** beobachtet werden. Zusätzlich wurde für **41** ein ^{15}N -NMR gemessen, bei dem sich die Signale in ihrer Verschiebung erheblich unterschieden (-136.3 ppm für S-koodiniertes und -268.7 ppm für N-koodiniertes Thiocyanat), was gut mit den Ergebnissen früherer Arbeiten übereinstimmte.^[218,219] Bei der bioaktiven Verbindung **45** war eine Zuordnung der Isomere über die Lage des Gleichgewichts (2:1 S-/N-koodiniert) und der chemischen Verschiebung des Ir–Me-Protonensignals (Differenz ca. 0.02 ppm) nicht mehr ohne weiteres möglich. Die Verschiebungen der Stickstoffsignale waren jedoch mit -136.1 ppm für S-koodiniertes und -269.2 ppm für N-koodiniertes Thiocyanat nahezu konstant und konnten eindeutig zugeordnet werden.^[218,219] Ein ähnliches Bild zeigte sich auch für die Selenocyanat-Komplexe **42**, **43** und **46**, wobei für diese Komplexe jeweils nur ein einziges Isomer erhalten wurde. Von Verbindung **43** konnte eine Molekülstruktur erhalten werden (Abbildung 24), die zwar stark fehlgeordnet war und eine ausreichende Strukturverfeinerung nicht zuließ, die Bestimmung des Koordinationsmodus des Selenocyanat-Liganden im Kristall jedoch eindeutig ermöglichte. In Lösung wurden ^{77}Se -NMR-Spektren zur Strukturbestimmung herangezogen, die jeweils nur ein einzelnes Signal zeigten und deren chemische Verschiebung nahezu identisch war (-0.84 ppm für **42**, -0.86 ppm für **43** und 0.77 ppm für **46**), was den Schluss zuließ, dass in den drei Komplexen der Koordinationsmodus des Selenocyanats identisch war. Ein Vergleich mit in der Literatur bekannten Selenocyanatkomplexen bestätigte ebenfalls die hohe Präferenz von Selenocyanat über Selen an Metalle der sechsten Periode zu koordinieren.^[196,218,220] Der CF_3 -Komplex **25** (Schema 5) konnte mittels TBACl im Mikrowellenreaktor zur bioaktiven Verbindung **48** entschützt werden.

Da die in Schema 6 dargestellten *iso*-Pyridocarbazol-Komplexe **30–33** isostrukturell zu den regulären Komplexen waren und damit eine Möglichkeit boten den Einfluss von elektrosta-

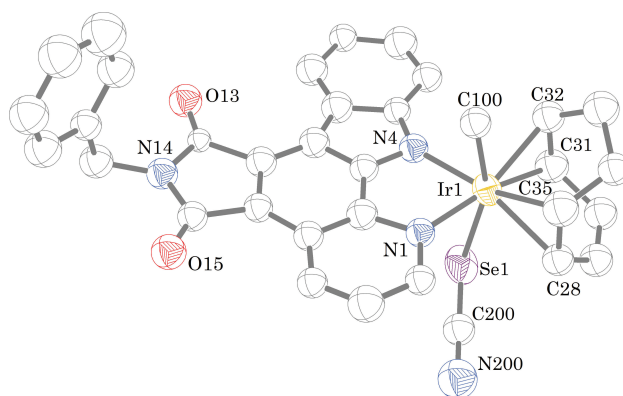
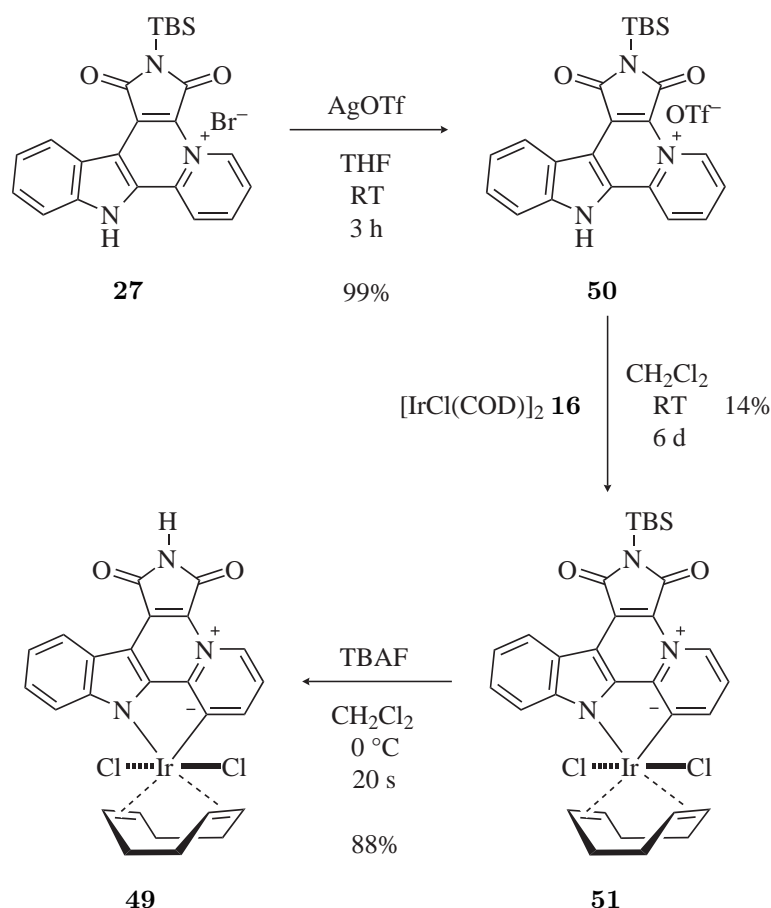


Abbildung 24 Sphärische Darstellung der Molekülstruktur von Komplex **43**. Aufgrund einer starken Fehlordnung konnte die Struktur nicht ausreichend verfeinert werden, der Koordinationsmodus des ambidenten Selenocyanat-Liganden konnte jedoch eindeutig bestimmt werden.



Schema 9 Durch Austausch des Bromids von Verbindung **27** gegen OTf^- konnte das gut lösliche *iso*-Pyridocarbazol **50** erhalten werden, das zu Komplex **51** umgesetzt wurde. Nach Entschützung mittels TBAF wurde der bioaktive *iso*-Pyridocarbazol-Komplex **49** erhalten.

tischen Veränderungen der Komplexe auf die Bindungsaffinität zu Proteinkinasen zu untersuchen, sollte der Dichloro-Komplex **49** dargestellt werden. Aufgrund der hohen Affinität der Bromo-Liganden in den Komplexen **30–33** und der großen chemischen Ähnlichkeit von Chlorid und Bromid war kein eindeutiger Reaktionsverlauf bei einer Ligandenaustauschreaktion zu erwarten, weshalb ausgehend von Verbindung **27** zunächst das Bromid-Gegenion mit Silbertriflat gegen Triflat ausgetauscht wurde. Die schlecht lösliche Verbindung **27** ging dabei vollständig in Lösung und Triflat-Salz **50** konnte nach Abfiltrieren des ausgefallenen Silberbromids durch Entfernen des Lösungsmittels sauber isoliert werden (Schema 9). Die anschließende Reaktion von Triflat-Salz **50** mit Vorläuferkomplex **16** zu Iridium(III)-Komplex **51** verlief äußerst langsam, da das Triflat von *iso*-Pyridocarbazol **50** sofort gegen Chlorid von Vorläuferkomplex **16** austauschte und damit wieder sehr schlecht löslich war. Nach sechs Tagen wurde die Reaktion abgebrochen, wobei wieder ein *cis/trans*-Gemisch erhalten, jedoch lediglich das *trans*-Isomer **51** mit mäßigen Ausbeuten isoliert wurde. Die anschließende Entschützung mittels TBAF lieferte in sehr guten Ausbeuten den *trans*-Dichloro-Komplex **49**, der isostrukturell zu Komplex **37** war (Schema 7). Die hohe Ausbeute, die bei der Entschützung mit TBAF erhalten wurde, unterstrich noch einmal die hohe Stabilität der *iso*-Pyridocarbazol-Komplexe mit *remote py-NHC*-Liganden, die oben schon diskutiert wurde.

Biologische Studien zu den dargestellten Iridium(III)-Komplexen

Da das molekulare Ziel mit VEGFR3/Flt4 bereits ermittelt wurde, konnte die synthetisierte kleine Bibliothek oktaedrischer Iridium(III)-Komplexe direkt auf ihre biologische Aktivität getestet werden. Dazu wurden die Konzentrationen der Iridium-Komplexe bestimmt, bei denen die Aktivität von Flt4 bei einer ATP-Konzentration von $100\ \mu\text{M}$ auf 50 % (IC_{50}) reduziert wurde. Wie erwartet übten die Axialliganden einen signifikanten Einfluss auf die inhibitorischen Eigenschaften der Komplexe aus. Während Leitstruktur **1** einen IC_{50} -Wert von $211 \pm 23\ \text{nM}$ zeigte war das deutlich hydrophobere Dimethyl-Derivat **44** mit einem IC_{50} -Wert von $1010 \pm 129\ \text{nM}$ wesentlich weniger wirksam. Durch Ersetzen der Methyl-Gruppe in **1** gegen eine CF_3 -Gruppe wurde die Affinität ebenfalls verringert ($\text{IC}_{50} = 369 \pm 68\ \text{nM}$ für Verbindung **48**). Auch die Substitution des Chloro-Liganden durch Selenocyanat, wie in Verbindung **46** ($\text{IC}_{50} = 326 \pm 52\ \text{nM}$), oder durch Cyanid in Verbindung **47** ($\text{IC}_{50} = 329\ \text{nM}$, Einfachbestimmung) verringerte im Vergleich zu Verbindung **1** die Affinität zu Flt4. Nur Komplex **37** mit zwei Chloro-Liganden zeigte mit einem IC_{50} -Wert von $123 \pm 14\ \text{nM}$ eine signifikante Verbesserung der Affinität und war damit annähernd eine Zehnerpotenz wirksamer gegen Flt4 als das Dimethyl-Derivat **44**. Der Diselenocyanat-Komplex **38** und der Methylthiocyanat-Komplex **45** wurden aufgrund der dynamischen Koordinationsisomere (Verbindung **45**) und der schlechten Isolierbarkeit (Verbindung **38**) nicht auf ihre biologische Aktivität getestet. Diese Ergebnisse demonstrierten den signifikanten Einfluss der Axialliganden auf die inhibitorischen Fähigkeiten, die innerhalb der kleinen Bibliothek aus Organoiridium-Komplexen **1**, **37** und **44–47** eine Affinitätsspanne von annähernd einer Zehnerpotenz aufwiesen.^[25] Diese Beobachtungen waren mit früheren Studien an metallorganischen Proteinkinaseinhibitoren konsistent, die die Bedeutung des in Richtung der Glycin-reichen Schleife zeigenden Liganden für die Inhibition von Kinasen verdeutlicht haben.^[221] Motiviert durch diesen Erfolg wurde auch der Dichloro-Komplex **49** mit *iso*-Pyridocarbazon getestet, der jedoch nicht nur eine relativ schlechte Löslichkeit zeigte, sondern mit einem IC_{50} -Wert von $567 \pm 98\ \text{nM}$ auch ein erheblich schlechterer Inhibitor war. Als Kontrolle wurde Komplex **36** ausgewählt, der eine identische Koordinationssphäre um das Iridium(III)-Zentralatom besaß, aber durch die Methylierung des Maleimid-Stickstoffatoms seine Grundaffinität zu Proteinkinasen verlieren sollte. Tatsächlich wurde durch die fehlenden Wasserstoffbrücken-Donorqualitäten die Fähigkeit Flt4 zu inhibieren um mehr als das zehnfache herabgesetzt ($\text{IC}_{50} = 1520 \pm 280\ \text{nM}$ bei $100\ \mu\text{M}$ ATP), was Komplex **36** zu einer idealen Kontrollsubstanz für weitere biologische Studien machte.

Der Dichloro-Komplex **37** war mit einem IC_{50} -Wert von $123 \pm 14\ \text{nM}$ der potenteste Inhibitor und wurde weiter untersucht. Zunächst wurde die Reinheit mittels ^1H -NMR, ^{13}C -NMR (siehe Abschnitt 5.6) und HPLC überprüft (Abbildung 25). Das HPLC-Chromatogramm zeigte nach Integration der Signale eine sehr gute Reinheit $> 99\%$. Mit dem Ziel der Entwicklung von molekularen Sonden für die chemische Biologie ist, neben der Potenz und Reinheit, die Selektivität einer Verbindung eine der wichtigsten Eigenschaften. Dabei ist das Erzielen von hoher Selektivität innerhalb großer Enzymfamilien wie der Proteinkinasen mit mehr als 500

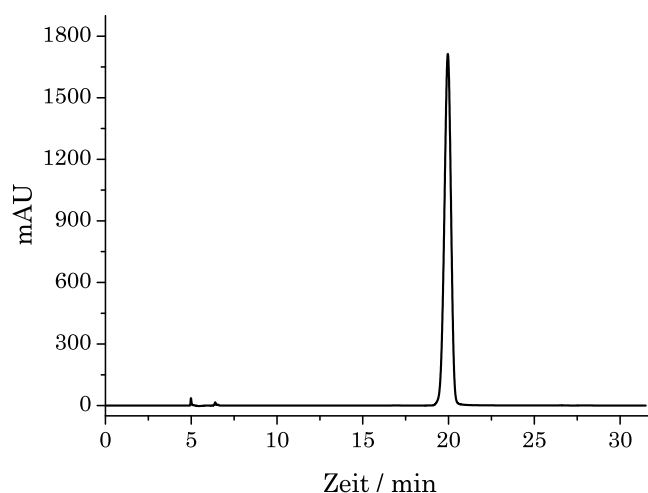


Abbildung 25 Verbindung **37** wurde an einer Silicagel-Säule (Merck Purospher STAR, LiChroCART 250–4.6 mm, Si ($5\ \mu\text{m}$)) eluiert. Die Flussrate betrug $0.75\ \text{mL min}^{-1}$. Die Detektion von Verbindung **37** erfolgte bei 510 nm. Parameter des Experiments: 10 min Hexan/Aceton 7:3, dann über 10 min ein Gradient zu Hexan/Aceton 1:1. Reinheit: $> 99\%$.^[25]

im menschlichen Genom kodierten Mitgliedern eine besondere Herausforderung. Nichtsdestotrotz zeigte Iridium-Komplex **37** eine beeindruckende Selektivität für die Proteinkinase Flt4 gegenüber anderen Proteinkinasen. Abbildung 26 beinhaltet die Ergebnisse von Tests mit Komplex **37** bei einer Konzentration von $100\ \text{nM}$ ($10\ \mu\text{M}$ ATP) gegen eine Auswahl von menschlichen Wildtyp-Proteinkinasen. Von den 229 Proteinkinasen zeigten 224 Kinasen eine verbleibende Aktivität über 50% , einschließlich der anderen Mitglieder der VEGFR-Familie wie VEGFR1 (62% Restaktivität bei $100\ \text{nM}$ **37** und $10\ \mu\text{M}$ ATP) und VEGFR2 (95% Restaktivität bei $100\ \text{nM}$ **37** und $10\ \mu\text{M}$ ATP). Nur fünf Kinasen, einschließlich Flt4, wurden mit Kinaserestaktivitäten unter 50% inhibiert. IC_{50} -Messungen mit einigen dieser Kinasen bei

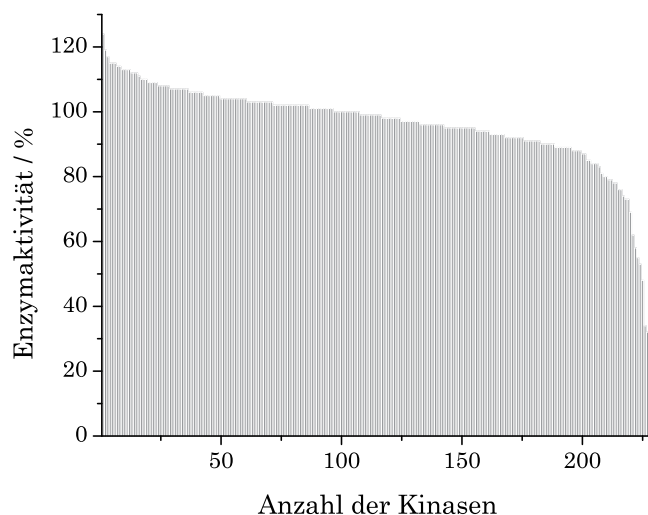


Abbildung 26 Selektivitätsprofil von Verbindung **37** ($100\ \text{nM}$) gegenüber 229 menschlichen Wildtyp-Proteinkinasen. Die Messungen wurden von Millipore (KinaseProfilerTM) bei einer Konzentration von $10\ \mu\text{M}$ ATP durchgeführt. Die verbleibenden Aktivitäten sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen. Selektivitätsvergleich innerhalb der VEGFR-Familie (verbleibende Aktivität bei $100\ \text{nM}$ **37**): Flt1(VEGFR1) 62% , KDR (VEGFR2) 95% , Flt4(VEGFR3) 32% . Proteinkinasen mit einer Restaktivität unter 50% sind Flt4, Pim1, GSK3 α , GSK3 β und MKK7 β . Für genauere Informationen siehe D.^[25]

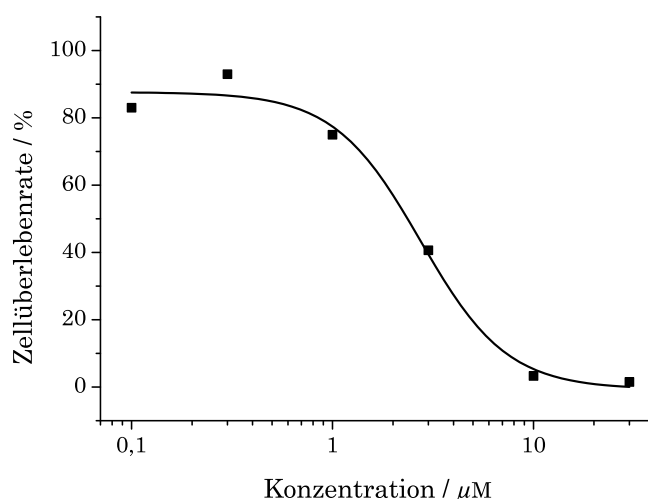


Abbildung 27 Konzentrationsabhängige Zytotoxizität von Komplex **37** in HeLa-Zellen. Die gezeigten Messpunkte sind die gemittelten Werte von Vierfachbestimmungen. Der EC_{50} -Wert wurde bei einer Zellviabilität von 50 % auf einer sigmoidalen Ausgleichsfunktion bestimmt und betrug $2.35 \pm 0.09 \mu\text{M}$. Für experimentelle Details siehe Abschnitt 5.7.^[25]

der biologisch relevanteren ATP-Konzentration von $250 \mu\text{M}$ bestätigten die außerordentliche Selektivität von **37** für Flt4: Pim1 ($\text{IC}_{50} = 560 \pm 8 \text{ nM}$) und GSK3 (gemessen wurde die potentere α -Isoform: $\text{IC}_{50} = 338 \pm 42 \text{ nM}$) zeigten geringere Affinitäten zu **37** als Flt4 ($\text{IC}_{50} = 125 \pm 23 \text{ nM}$ bei $250 \mu\text{M}$ ATP).

Für den Einsatz molekularer Sonden in biologischen Systemen wie Zellen, oder sogar größeren Lebewesen wie Zebrafischen und Mäusen, ist ihre Zytotoxizität ein weiterer kritischer Parameter. Auf zellulärer Ebene wird häufig der MTT-Test eingesetzt, mit dem die Zellviabilität bestimmt werden kann, die in nullter Näherung mit der Zytotoxizität einer Verbindung korreliert werden kann. Die Messungen wurden von KATJA KRÄLING durchgeführt, wobei für Komplex **37** in konzentrationsabhängigen Messungen ein EC_{50} -Wert (Die Konzentration bei der die halbmaximale Wirkung erreicht wurde) von $2.35 \pm 0.09 \mu\text{M}$ ermittelt wurde (Abbildung 27). Vergleicht man den IC_{50} -Wert mit dem EC_{50} -Wert erwartet man eine gute Differenzierung (in etwa Faktor 20) zwischen der Inhibierung von VEGFR3 und der Zytotoxizität. Dabei muss jedoch einschränkend berücksichtigt werden, dass für die Bestimmung des IC_{50} ein definierter Enzym-Assay verwendet wurde und nicht wie für die Bestimmung des EC_{50} ein komplexes Zellsystem. Die hohe Potenz und Selektivität und die vergleichsweise geringe Zytotoxizität machen den Organometallkomplex **37** zu einer vielversprechenden Sonde für die Untersuchung biologischer Prozesse unter Beteiligung von Flt4.^[25]

Die Rezeptortyrosinkinase Flt4 spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und Erhaltung der lymphatischen Blutgefäße sowie bei der Entwicklung des Herzkreislaufsystems von Embryonen.^[36] In frühen Mausedembryonen wurde gezeigt, dass die gezielte Inaktivierung des Flt4-Gens zu erheblichen Defekten bei der Blutgefäßentwicklung führt.^[222] Außerdem wurde nachgewiesen, dass der Signaltransduktionsweg von Flt4 direkt mit der Vaskulogenese und der Angiogenese sich entwickelnder Zebrafische verknüpft ist.^[223] Aus diesen Gründen wurde der Effekt von Komplex **37** auf die Angiogenese und tumorinduzierte Neovaskulogenese in zwei unterschiedlichen Zebrafischmodellen getestet.^[224–226] Entsprechend wurden

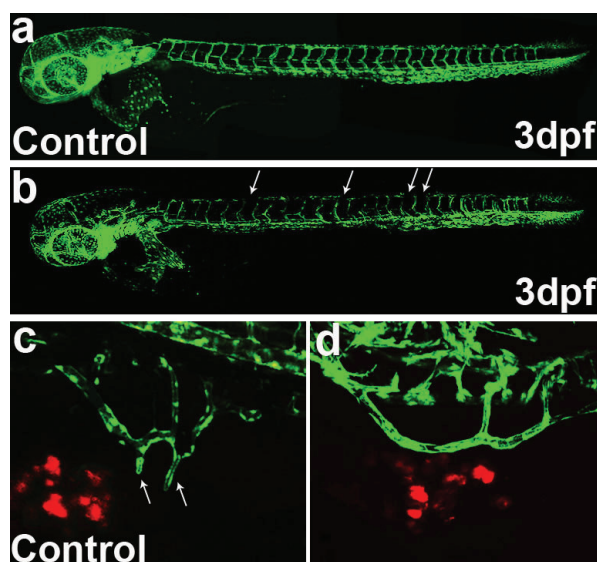


Abbildung 28 Effekt von Verbindung **37** auf die Angiogenese und die tumorzellinduzierte Neovaskulogenese in transgenen Zebrafischembryonen mit einem grün fluoreszierenden Blutgefäßsystem. a,b) Angiogenese-Assay: Beispielbilder konfokaler Laserfluoreszenzmikroskopie drei Tage nach Fertilisation von Zebrafischembryonen, die a) mit DMSO oder b) mit Verbindung **37** bei einer Konzentration von $5\ \mu\text{M}$ behandelt wurden. Blutgefäßdefekte sind mit weißen Pfeilen markiert. c,d) Tumor-Xenotransplantations-Angiogenese-Assay: Den Embryonen wurden pankreatische Krebszellen transplantiert (rot fluoreszierend durch Anfärben mit CM-Dil), und anschließend wurden sie mit c) DMSO als Kontrolle und d) $5\ \mu\text{M}$ Verbindung **37** behandelt. Die Bilder wurden durch konfokale duale Laserfluoreszenzmikroskopie 24 h nach der Transplantation aufgenommen. c) Die tumorinduzierten Auswüchse der subintestinalen Venen im Kontrollexperiment sind mit zwei weißen Pfeilen markiert. d) In Gegenwart von Verbindung **37** konnten keine Auswüchse beobachtet werden.

transgene Zebrafischembryonen (*Danio rerio*), die aufgrund der Expression des grün fluoreszierenden Proteins (GFP) unter der Kontrolle eines frühen endothelialen Promotors ein grün fluoreszierendes Blutgefäßsystem besitzen, mit der Organometallverbindung **37** behandelt. Untersuchungen mit konfokaler Fluoreszenzmikroskopie führten zu dem Ergebnis, dass bei Konzentrationen von $1\ \mu\text{M}$ und $5\ \mu\text{M}$ an Verbindung **37** 79% bzw. 100% der Zebrafischembryonen drei Tage nach Fertilisation signifikante Schäden bei der Blutgefäßbildung aufwiesen (Tabelle 1, Abbildung 28a und 28b). Die Entwicklung neuer Blutgefäße ist ein wichtiger Prozess beim Tumorwachstum,^[227] weshalb wir auch die Inhibition von Verbindung **37** auf tumorzellinduzierte Angiogenese in einem Xenotransplantations-Angiogenese-Assay in Zebrafischembryonen untersucht haben.^[228,229] Dieser Neovaskulogenese-Assay ermöglicht die Verfolgung der Induktion des Blutgefäßwachstums anhand von xenotransplantierten angiogenesefördernden menschlichen Krebszellen, in dieser Studie pankreatische Tumorzellen (PaTu-8998T-Zellen), in Echtzeit in lebenden Zebrafischen und führt zu einer quantitativen Auswertung der Neovaskulogenese *in vivo* und in hoher Auflösung. Unsere Ergebnisse zeigen deutlich einen inhibitorischen Effekt von Verbindung **37** auf die tumorzellinduzierte Angiogenese. Wenn Verbindung **37** z.B. in zwei nicht letalen Konzentrationen zum Wasser der Zebrafische gegeben wurde, konnte die Bildung neuer Mikrovaskulatur verhindert werden (Tabelle 1). Abbildung 28 veranschaulicht den Effekt von Verbindung **37**: Während die mit DMSO behandelten Zebrafischembryonen das typische tumorzellinduzierte Blutge-

Tabelle 1 Inhibition der Angiogenese und der tumorzellinduzierten Neovaskulogenese sich entwickelnder Zebrafischembryonen.

	Inhibition der Angiogenese (% Defekte/ % Überleben) ^[a]	tumorinduzierte Neovaskulo- genese (% positiv) ^[b]
DMSO	0 / 91 ± 2	78 ± 4
36 (5 µM)	0 / 86 ± 5	75 ± 3
37 (1 µM)	79 ± 5 / 90 ± 2	36 ± 1
37 (5 µM)	100 ± 0 / 91 ± 3	28 ± 3

^[a] Embryonen mit Defekten der longitudinalen anastomotischen Gefäße, der intersegmentalen Gefäße und/oder reduzierten subintestinalen Venen 72 Stunden nach Fertilisation und Überlebensrate der Embryonen unter den experimentellen Bedingungen (in Prozent) in drei unabhängigen Experimenten mit jeweils 100 Embryonen. Es konnten keine phänotypischen Unterschiede zwischen der Lösungsmittelkontrolle oder der N-methylierten Verbindung im Vergleich zu unbehandelten Embryonen gefunden werden.

^[b] Embryonen mit induzierter Blutgefäßbildung 24 Stunden nach Injektion der Tumorzellen (in Prozent) in zwei unabhängigen Experimenten mit jeweils 80 Embryonen bei den unterschiedlichen Konzentrationen. Nichttransplantierte Zebrafischembryonen zeigten keine vergleichbare Bildung von Mikrovaskulatur der reduzierten subintestinalen Venen.

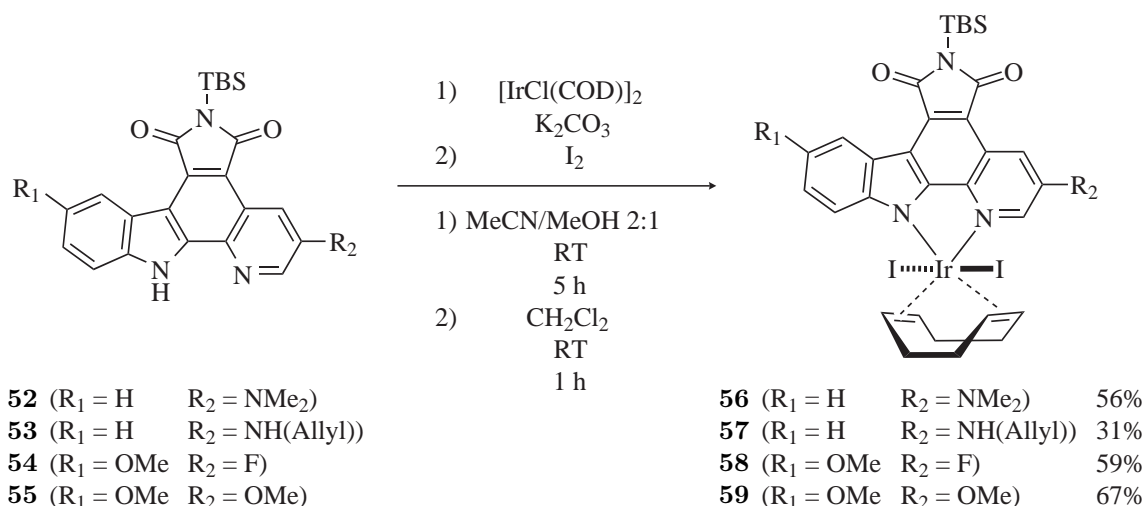
fäßwachstum zeigen (weiße Pfeile in Abbildung 28c), ist bei der Behandlung mit 5 µM der Iridium-Verbindung **37** die Bildung neuer Blutgefäße vollständig unterdrückt (Abbildung 28d).

Zusammengefasst lassen die Daten eindeutig auf antiangiogene Eigenschaften von Verbindung **37** *in vivo* schließen, wobei sowohl die Angiogenese sich entwickelnder Zebrafischembryonen, als auch die tumorzellinduzierte Angiogenese effizient unterdrückt wurde. In einem wichtigen Kontrollexperiment wurde Verbindung **36** (Schema 7) getestet, die eine identische Koordinationssphäre um das Iridium(III)-Zentralatom hat und wie bereits oben beschrieben keine Grundaffinität zu Proteinkinasen besitzt (Flt4: IC₅₀ = 1520 ± 280 nM bei 100 µM ATP). Bei Konzentrationen, in denen Verbindung **37** signifikante Effekte hervorrief, induzierte Verbindung **36** keine Veränderungen (Tabelle 1). Diese erheblichen Unterschiede der Bioaktivität der Organometallverbindungen **37** und **36** geben einen starken Hinweis darauf, dass die Inhibition von Proteinkinasen, hier höchstwahrscheinlich Flt4, eine entscheidende Rolle für die Bioaktivität von Verbindung **37** spielt.^[25]

3.1.2. Die zweite Generation – Variation des Olefinliganden

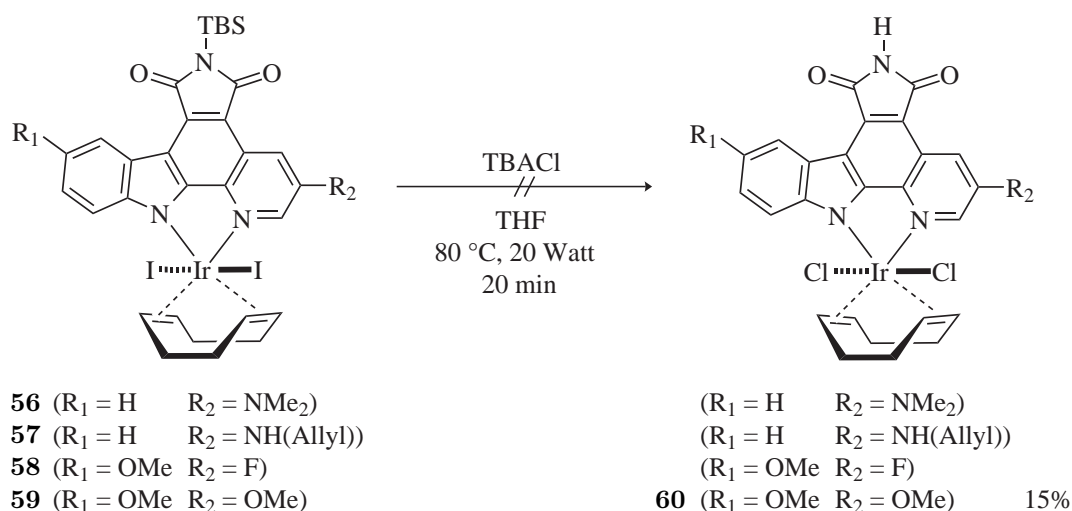
Versuche zur Darstellung bioaktiver Iridium(III)-Komplexe mit modifizierten Pyridocarbazolen

Motiviert durch die ersten Erfolge bei der Entwicklung Iridium-basierter Kinaseinhibitoren (Unterabschnitt 3.1.1), sollte in einem nächsten Schritt zunächst der Pyridocarbazol-Ligand modifiziert werden. Diese Strategie hat sich in der Vergangenheit bewährt, da der Pyridocarbazol-Ligand sehr tief in der aktiven Tasche der Kinase sitzt und schon kleine Veränderungen am Grundgerüst einen großen Einfluss auf die Affinität und Selektivität eines Inhibitors haben können.^[201] In den letzten Jahren wurden vor allem von NICHOLAS PAGANO und LI FENG zahlreiche neue Pyridocarbazole entwickelt,^[219,230] so dass zu Beginn der Struktur-Aktivitäts-Beziehung auf im Arbeitskreis vorhandene Pyridocarbazole zurückgegriffen werden konnte. Ausgehend von den Pyridocarbazolen **52–55** wurden nach bekanntem Verfahren zunächst die Iridium(I)-Komplexe dargestellt, die sofort mit mäßigen bis guten Ausbeuten zu den Iridium(III)-Komplexen **56–59** umgesetzt wurden (Schema 10). Um zu den bioaktiven Verbindungen zu gelangen, wurden die Komplexe **56–59** in THF



Schema 10 Synthese der Iridium(III)-Komplexe **56–59**. Die Pyridocarbazole **52–55** wurden von LI FENG, NICHOLAS PAGANO und SEBASTIAN BLANCK zur Verfügung gestellt.^[26,201,219,230]

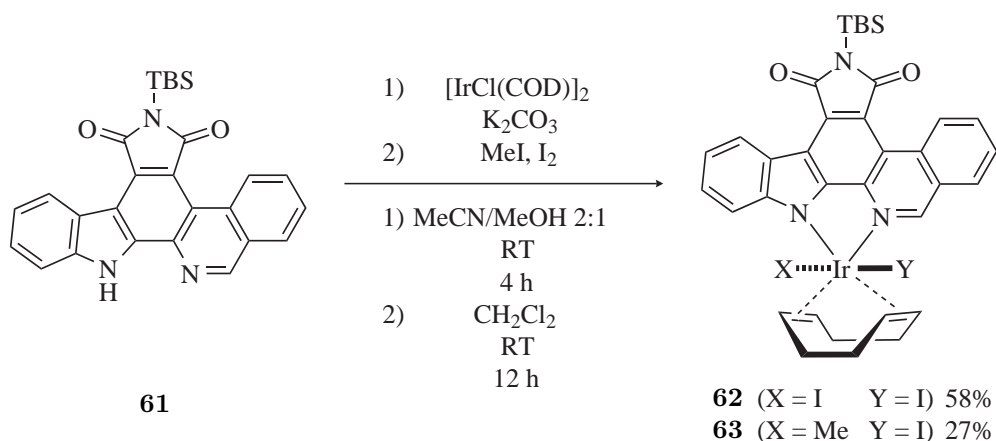
gelöst, mit einem Überschuss TBACl versetzt und im Mikrowellenreaktor 20 min bei 20 W auf 80 °C erhitzt. Dabei wurden in einer simultanen Reaktion der Ligandenaustausch zu den Dichloro-Komplexen und die Entschützung des Maleimids durchgeführt (Schema 11). Schon eine erste Analyse mittels DC zeigte einen ungewöhnlich unsauberen Reaktionsverlauf, bei dem zahlreiche Nebenprodukte gebildet wurden. Die Trennung der Reaktionsprodukte mittels Säulenchromatographie war nicht erfolgreich und die entschützten Dichloro-Komplexe konnten nicht isoliert werden. Lediglich Komplex **60** konnte in geringen Ausbeuten isoliert und charakterisiert werden, zersetzte sich jedoch ebenfalls innerhalb kurzer Zeit. Die Instabilität der Dichloro-Komplexe mit modifiziertem Pyridocarbazol wurde auf die hohe metallzentrierte Elektronendichte zurückgeführt, die durch die elektronenreichen Substituenten am



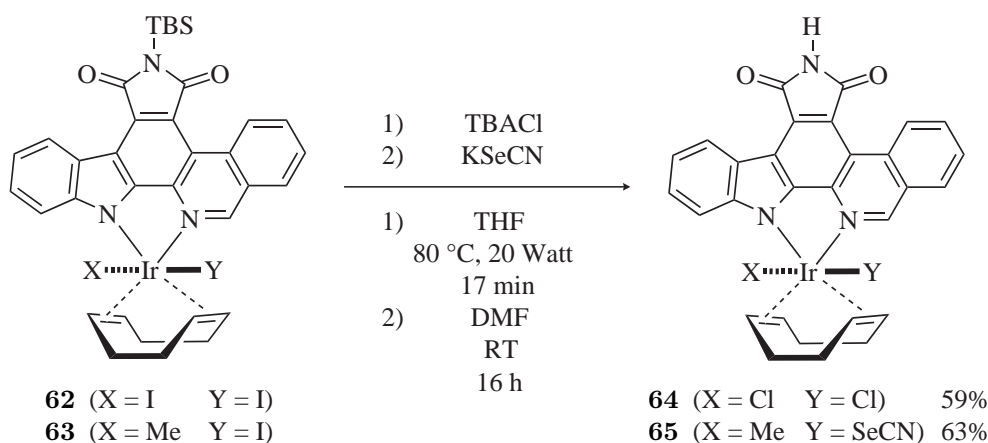
Schema 11 Die Entschützung der Komplexe **56–59** war zwar erfolgreich, die erhaltenen Komplexe waren jedoch nicht stabil und konnten deshalb nicht isoliert werden. Lediglich Verbindung **60** konnte isoliert werden, zersetzte sich jedoch ebenfalls innerhalb kurzer Zeit.

Pyridocarbazol durch induktive und mesomere Effekte noch vergrößert wurde. Vermutlich konnten die Chloro-Liganden mit ihren nur sehr schwachen π -Akzeptorfähigkeiten die zusätzliche Elektronendichte nicht mehr kompensieren, was zu ihrer Labilisierung führte. Dadurch wurden vermutlich Chloro-/Iodo-Mischkomplexe erhalten, die sehr substitutionslabil und für den Einsatz in biologischen Systemen nicht geeignet waren.

Aufgrund der Erfahrungen mit den elektronenreichen Pyridocarbazolen wurde das elektronenarme Pyridocarbazol-Derivat **61** ausgewählt. Ausgehend von **61** wurde zunächst der Iridium(I)-Komplex dargestellt, der anschließend direkt in einer oxidativen Addition mit Methyljodid und Iod zu den Iridium(III)-Komplexen **62** und **63** umgesetzt wurde (Schema 12). Der geschützte Diiodo-Komplex **62** wurde in THF gelöst, mit einem Überschuss TBACl versetzt und im Mikrowellenreaktor 20 min bei 20 W auf 80 °C erhitzt, wodurch in guter Ausbeute der entschützte Dichloro-Komplex **64** erhalten wurde. Der Methyljodid-Komplex **63** wurde dagegen in DMF gelöst, mit Kaliumselenocyanat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wodurch der entschützte Methylselenocyanat-Komplex **65** erhal-



Schema 12 Darstellung des Diiodo-Komplexes **62** und des Methyljodid-Komplexes **63** mit modifiziertem Pyridocarbazol **61**, das von NICHOLAS PAGANO zur Verfügung gestellt wurde.^[200]



Schema 13 Entschützung der Komplexe **62** und **63** zu den bioaktiven Verbindungen **64** und **65**. Der IC_{50} -Wert für Komplex **64** für Flt4 beträgt 97 nM (100 μ M ATP, Einfachbestimmung).

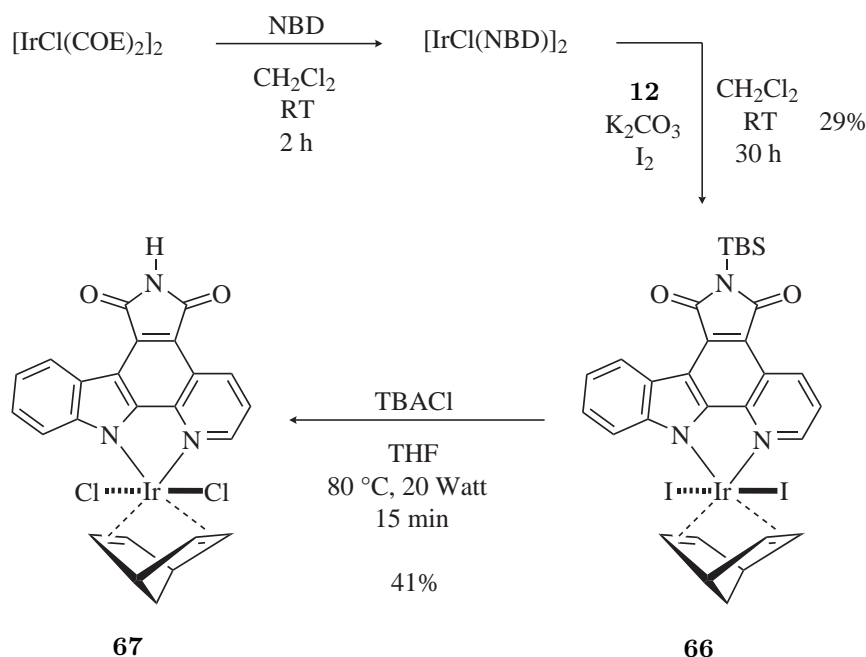
ten wurde. Beide Komplexe zeigten eine gute Stabilität, die ersten Untersuchungen zur Folge sogar die Stabilität der Komplexe **37** (Schema 7) bzw. **46** (Schema 8) mit unsubstituiertem Pyridocarbazol übertraf. Für den Dichloro-Komplex **64** wurde anschließend der IC_{50} -Wert für Flt4 bestimmt, der mit 97 nM (100 μ M ATP, Einfachbestimmung) etwas besser als der IC_{50} -Wert des potentesten Inhibitors der ersten Generation war (Komplex **37**: 123 ± 14 nM, 100 μ M ATP).

Die Studie mit modifizierten Pyridocarbazolen zeigte durch Komplex **64**, dass viel Potential für die Steigerung der Potenz und Selektivität gegenüber Flt4 vorhanden war, die schlechte Stabilität der Komplexe **56–60** zeigte jedoch auch die Grenzen des verwendeten Systems.

Darstellung von Iridiumkomplexen mit unterschiedlichen Olefinliganden

Die bereits erfolgte Struktur-Aktivitäts-Beziehung der Axialliganden (Unterabschnitt 3.1.1) und die starke Limitierung bei der Modifizierung der Pyridocarbazole legte eine Optimierung des Olefinliganden nahe. Die Veränderung des Olefinliganden wurde bisher vermieden, da z.B. bei der direkten unsymmetrischen Modifizierung von COD bei heteroleptischen Axialliganden bis zu 16 Stereoisomere gebildet werden können. Idealerweise sollten die COD-Derivate daher symmetrisch oder zumindest teilweise symmetrisch sein und, aufgrund der bisherigen Ergebnisse, weniger Elektronendichte auf das Iridiumatom übertragen als COD, oder sogar Elektronendichte vom Iridiumatom abziehen, um die Stabilität zu erhöhen.

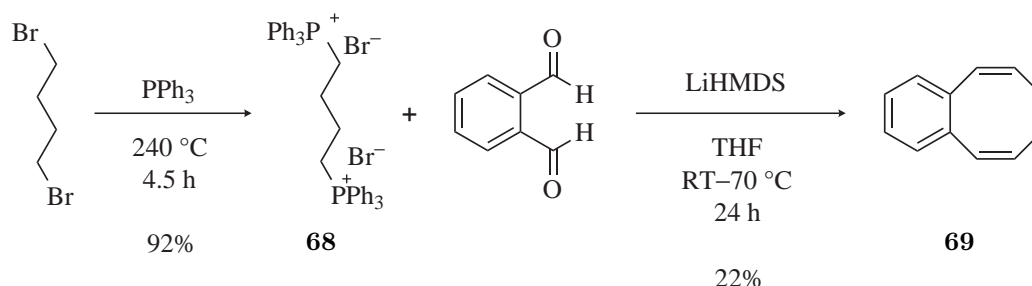
Als erstes COD-Derivat wurde das C_{2v} -symmetrische NBD ausgewählt, dass etwas weniger Platz in der aktiven Tasche der Kinase beansprucht und an Position sieben später derivatisiert werden könnte. NBD-Iridium-Komplexe sind, im Gegensatz zu COD-Iridium-Komplexen oder NBD-Rhodium-Komplexen, in der Literatur bisher nicht sehr weit verbreitet, allerdings wurde mit $[IrCl(NBD)]_2$ ein analoger Iridium-Vorläuferkomplex zu $[IrCl(COD)]_2$ **16** bereits vor 1984 beschrieben.^[231] Im Rahmen ihrer Bachelorarbeit entwickelte SABRINA FISCHER den NBD-Dichloro-Komplex **67** in Analogie zu Komplex **37**. Dazu wurde zunächst *in situ* $[IrCl(NBD)]_2$ aus kommerziell verfügbarem $[IrCl(COE)_2]_2$ erzeugt, das dann mit Pyridocarbazol **12** und anschließender Zugabe von Iod zu NBD-Diiodo-



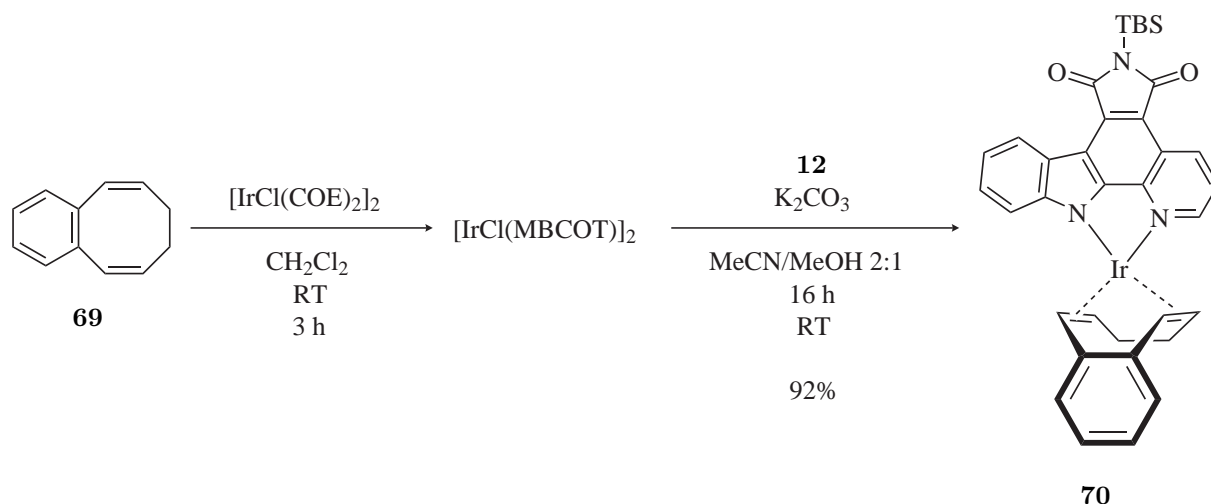
Schema 14 Ausgehend von kommerziell erhältlichem $[\text{IrCl}(\text{COE})_2]_2$ und NBD wurde zunächst in einer Eintopfsynthese Verbindung **66** synthetisiert, die durch Entschützung mittels TBACl in die bioaktive Verbindung **67** überführt wurde. Die Synthese wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von SABRINA FISCHER entwickelt.^[232]

Komplex **66** umgesetzt wurde, der mittels Säulenchromatographie isoliert werden konnte (Schema 14). Die Entschützung von Verbindung **66** erfolgte nach etablierter Methode im Mikrowellenreaktor und lieferte mit moderater Ausbeute NBD-Dichloro-Komplex **67**.

Als zweites interessantes COD-Derivat wurde das C_s -symmetrische MBCOT **69** ausgewählt, das zum ersten mal 1958 von WITTIG *et al.* beschrieben wurde. Die Darstellung von MBCOT **69** erfolgte über einen zweifachen nukleophilen Angriff von Triphenylphosphin an 1,4-Dibrombutan, wodurch Phosphoniumbromid **68** in der Schmelze erhalten wurde.^[233] Phosphoniumbromid **68** wurde anschließend mit *o*-Phthaldialdehyd in einer inter- und intramolekularen SCHLOSSER-Variante der WITTIG-Reaktion in mäßiger Ausbeute zu MBCOT **69** umgesetzt.^[234] Die zweite WITTIG-Reaktion unterlag dabei der Konkurrenz zwischen intermolekularer Polymerisation und intramolekularer Zyklisierung. Überraschend konnte bei der Darstellung von MBCOT **69** mit der SCHLOSSER-Variante der WITTIG-Reaktion eine höhere Ausbeute erzielt werden. Die SCHLOSSER-Reaktion stabilisiert den Übergangszustand des



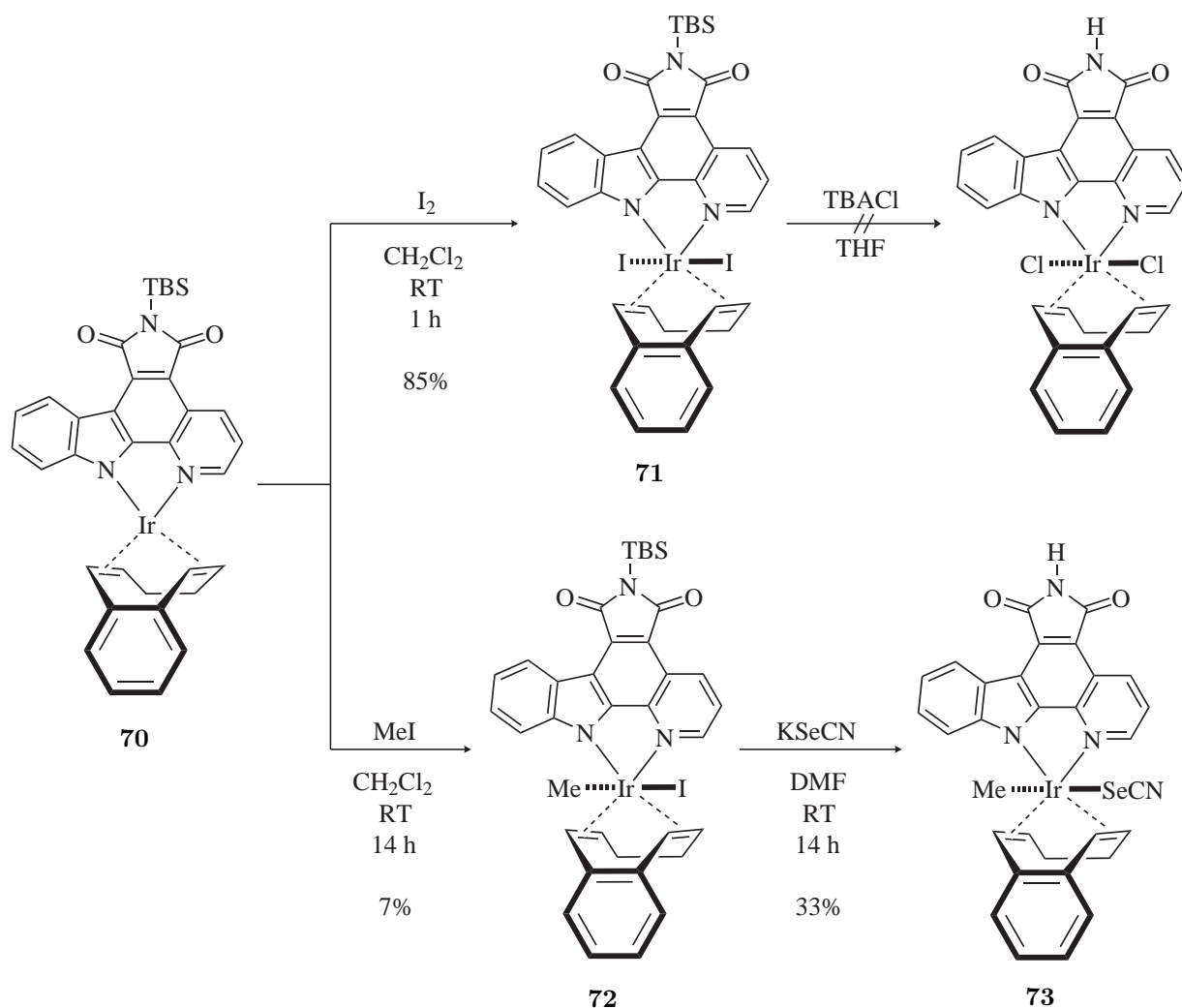
Schema 15 1,4-Dibrombutan wurde in der Schmelze zu Diphosphoniumbromid **68** umgesetzt. Die nachfolgende WITTIG-Reaktion lieferte in moderaten Ausbeuten MBCOT **69**.^[233,234]



Schema 16 MBCOT **69** wurde *in situ* zu $[\text{IrCl}(\text{MBCOT})]_2$ umgesetzt, das nach Wechseln des Lösungsmittels nach bekannter Synthese mit Pyridocarbazol **12** in sehr guten Ausbeuten Iridium(I)-Komplex **70** ergab.

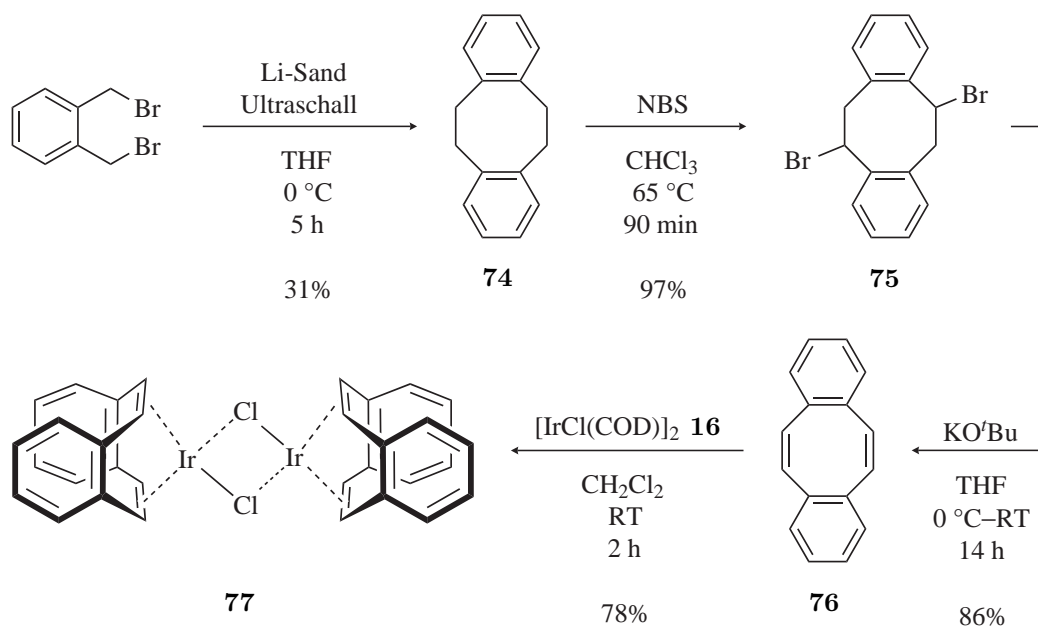
Betain-Intermediats und erzeugt so eine Präferenz für *E*-Olefine, die jedoch nicht zu Bizyklus **69** umgesetzt werden können. Zur Reinigung wurde die Reaktionsmischung in Hexan gelöst und das entstandene Triphenylphosphinoxid durch Extraktion mit Methanol abgetrennt. Anschließende Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab MBCOT **69**. Im Anschluss wurde $[\text{IrCl}(\text{MBCOT})]_2$ aus **69** und kommerziell erhältlichem $[\text{IrCl}(\text{COE})_2]_2$ dargestellt, das nach Wechsel des Lösungsmittels und Zugabe von Kaliumcarbonat und Pyridocarbazol **12** direkt weiter zu Iridium(I)-Komplex **70** umgesetzt wurde (Schema 16). Iridium(I)-Komplex **70** wurde durch die etablierten oxidativen Additionen mit Iod in sehr guter Ausbeute in den Diiodo-Komplex **71** und mit MeI in mäßiger Ausbeute in den Methyliodid-Komplex **72** überführt (Schema 17). Der Diiodo-Komplex **71** bildete dabei Enantiomere, der Methyliodid-Komplex **72** Diastereomere mit je einem Paar von Enantiomeren. Der Diiodo-Komplex **71** sollte mit TBACl in den entschützten Dichloro-Komplex überführt werden, jedoch verlief die Reaktion, ähnlich wie bei den Komplexen mit elektronenreichen modifizierten Pyridocarbazolen, sehr unsauber und lieferte zahlreiche Nebenprodukte, so dass der bioaktive Dichloro-Komplex nicht isoliert werden konnte. Auch hier konnte eine Zersetzung des Dichloro-Komplexes beobachtet werden, die auf die Labilität der Axialliganden zurückzuführen war. Im Gegensatz dazu konnte der Methyliodid-Komplex **72** durch Umsetzung mit Kaliumselenocyanat in DMF in den Methylselenocyanat-Komplex **73** überführt werden. Die Trennung der erhaltenen Isomere von **73** war sehr aufwendig, da nicht nur Diastereomere und Enantiomere, sondern neben den *trans*-Komplexen auch die *cis*-Komplexe erhalten wurden (bezogen auf die Axialliganden). Eine vollständige Trennung der Isomere war, auch aufgrund der geringen Substanzmengen, nicht möglich, so dass für biologische Tests eine Mischung zweier Isomere (vermutlich Diastereomere) eingesetzt wurden.

Als drittes COD-Derivat wurde DBCOT **76** ausgewählt, dass im Gegensatz zu MBCOT **69** wieder C_{2v} -Symmetrie besitzt. Iridium-Komplexe mit DBCOT-Liganden wurden 1983 von CRABTREE *et al.* dargestellt und ausführlich untersucht, wobei sich signifikante Unterschie-



Schema 17 Oxidative Addition von I_2 bzw. MeI an Iridium(I)-Komplex **70**. Der Diiodo-Komplex **71** zersetzte sich bei der Reaktion mit $TBACl$, der Methyliodid-Komplex **72** konnte erfolgreich zu einem Isomerengemisch von Verbindung **73** umgesetzt werden.

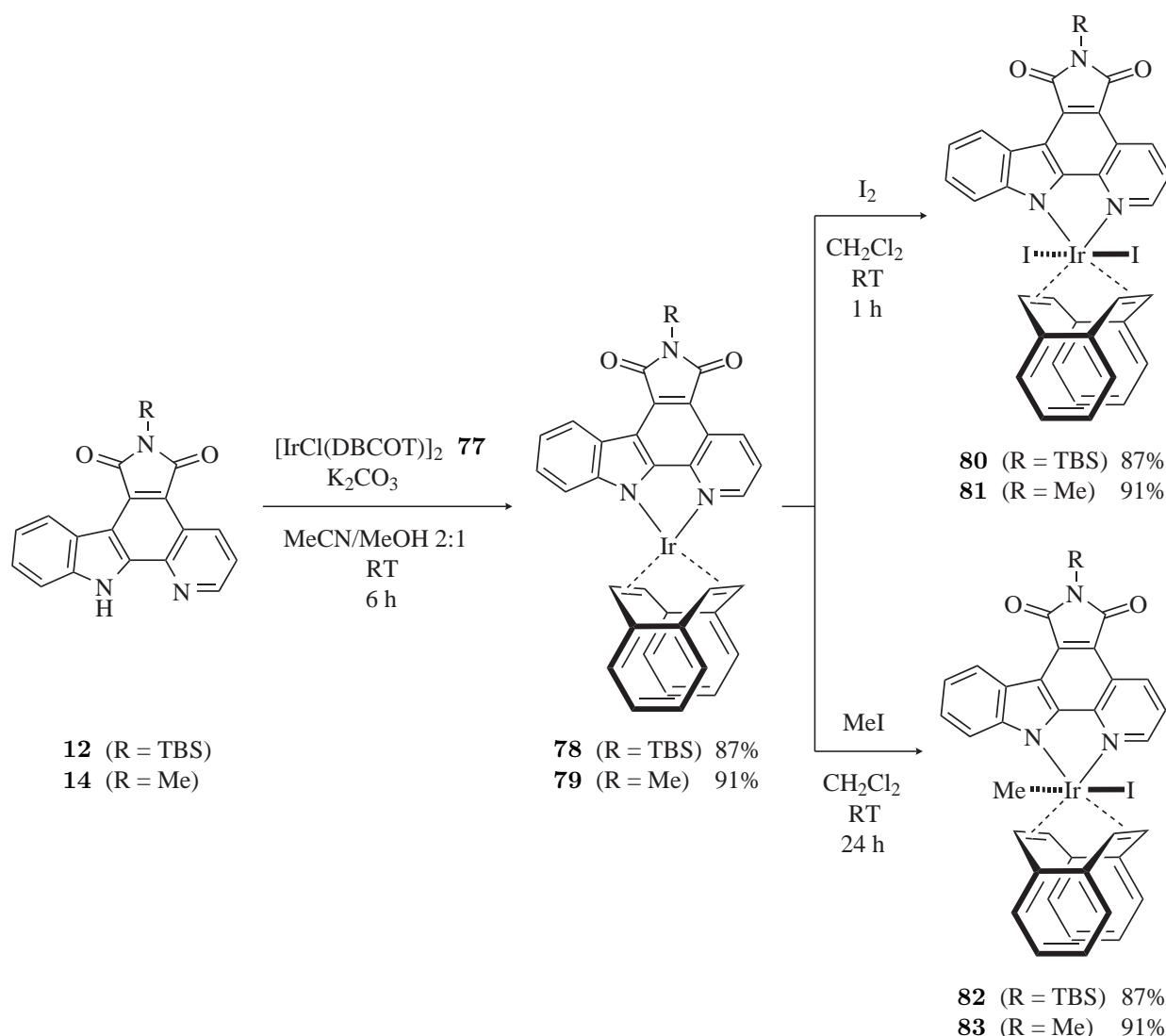
de im Vergleich zu den analogen COD-Komplexen zeigten.^[235] Die Unterschiede zwischen DBCOT **76** und COD sind der Struktur und der speziellen elektronischen Situation von DBCOT geschuldet, wodurch **76** ein wesentlich stärkerer Ligand ist als COD. Theoretische Berechnungen zeigten, dass freies COD in einer *twist-boat*-Konformation vorliegt, um sterische Wechselwirkungen der Allyl-Methylen-Gruppen zu minimieren,^[236] wogegen DBCOT **76** auch als freier Ligand schon seine charakteristische Wannen-Konformation einnimmt, was einen Gewinn an Bindungsenergie bedeutet.^[237] Entscheidender sind jedoch die Aryl-Substituenten an den olefinischen Doppelbindungen. Bei Doppelbindungen mit koplanaren aromatischen Ringen wirken Aryl-Substituenten als elektronenziehende σ -Akzeptoren und elektronenschiebende π -Donoren. Durch die spezielle Konformation von DBCOT **76** sind die Aryl-Substituenten jedoch nicht mehr koplanar, so dass der π -Effekt entkoppelt wird und die Aryl-Substituenten ausschließlich als σ -Akzeptoren fungieren und DBCOT zu einem Elektronenakzeptor machen. Diese Hypothesen konnten anhand verschiedener Modellkomplexe experimentell bestätigt werden, die die außerordentlich starke Bindung von **76** zu Iridium belegten.^[235] Die Synthese von DBCOT **76** erfolgte nach der Methode von CHAFFINS *et al.*



Schema 18 Literaturbekannte Synthese von DBCOT **76**, über eine WURTZ-Kupplung (**74**), anschließender WOHL–ZIEGLER-Bromierung (**75**) und Eliminierung (**76**). Metallvorläuferkomplex **77** wurde durch Rühren von Vorläuferkomplex **16** und DBCOT **76** in CH_2Cl_2 erhalten.^[235,238]

Ausgehend von α, α' -Dibrom-*o*-xylen wurde in einer WURTZ-Kupplung mit Lithium-Sand im Ultraschallbad Triptyklus **74** in moderater Ausbeute erhalten (Schema 18).^[238] Triptyklus **74** wurde in einer WOHL–ZIEGLER-Bromierung annähernd quantitativ in das zweifach bromierte Derivat **75** überführt, bevor mit Kalium-*tert*-Butanolat nach einer zweifachen Eliminierung DBCOT **76** erhalten wurde.^[238] Die Synthese des Vorläuferkomplexes **77** erfolgte aus Vorläuferkomplex **16** durch direkte Reaktion von **16** mit DBCOT **76** in Dichlormethan in guter Ausbeute. Ein weiterer Vorteil von Vorläuferkomplex **77** gegenüber Vorläuferkomplex **16** war die einfache Handhabung und Lagerfähigkeit an Luft.

Vorläuferkomplex **77** reagierte mit den Pyridocarbazolen **12** und **14** zu den Iridium(I)-Komplexen **78** und **79**, die aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln durch Filtration und Waschen mit Diethylether isoliert werden konnten (Schema 19). Die oxidativen Additionen mit Iod lieferten die Diiodo-Komplexe **80** und **81**, genauso wie die oxidative Additionen von MeI die Methyliodid-Komplexe **82** und **83** ergaben. Die Reaktionen mit MeI verliefen im Vergleich zu den oxidativen Additionen an Iridium(I)-Komplexe mit COD-Liganden (Schema 5) erheblich langsamer, was nicht nur auf die relativ schlechte Löslichkeit der Iridium(I)-Komplexe zurückzuführen war, sondern vermutlich auch auf die verringerte Elektronendichte am Iridiumatom. Oxidative Additionen mit MeI verlaufen typischerweise über einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Mechanismus und durch den DBCOT-Liganden **76** wurde die Nukleophilie der Iridium(I)-Komplexe **78** und **79** deutlich reduziert, was zu einer Verlangsamung der Reaktion führt.^[196,235] Durch die C_{2v} -Symmetrie des DBCOT-Liganden waren die Diiodo-Komplexe **78** und **79** achiral und auch die *trans*-Methyliodid-Komplexe **82** und **83** bildeten lediglich Enantiomere, jedoch keine Diastereomere. Für Verbindung **82** wurde, im Gegensatz zu Komplex **83**, jedoch nicht nur der *trans*-Komplex sondern auch der *cis*-Komplex erhalten, die nicht voneinander separiert werden konnten.



Schema 19 Darstellung der Iridium(III)-Komplexe **80–83** über die etablierten Synthesewege. Von Komplex **81** konnte eine Molekülstruktur erhalten werden (Abbildung 29).

Von Diiodo-Komplex **81** konnte eine Molekülstruktur erhalten werden (Abbildung 29), die kristallographische Spiegelsymmetrie besaß und mit der in meiner Diplomarbeit erhaltenen Molekülstruktur von Verbindung **21** verglichen werden konnte (Schema 5).^[19] Die Bindungslängen der Iodo-Liganden von **81** waren mit 2.747 Å nur geringfügig länger als bei der analogen COD-Verbindung **21**, was sich auch in den Bindungswinkeln (158.61° für **81** und 157.12° für **21**) widerspiegelte. Relativ ähnlich verhielten sich auch die N1–Ir1-Bindung (2.111 Å gegenüber 2.122 Å), die N4–Ir1-Bindung (2.072 Å gegenüber 2.070 Å), die Ir1–C21-Bindungen (2.246 Å gegenüber 2.246 Å) und die Ir1–C28-Bindung (2.226 Å gegenüber 2.237 Å), die in **81** teilweise etwas kürzer waren als die vergleichbaren Bindungslängen in COD-Komplex **21**. Die Iridium–Kohlenstoff-Bindungen waren mit 2.246 Å für Ir1–C21 und 2.226 Å für Ir1–C28 ebenfalls etwas kürzer als die vergleichbaren Bindungen in **21** (2.246 Å und 2.237 Å). Die sehr spezielle Geometrie des DBCOT-Liganden glich einer Wanne und der Abstand der Kohlenstoffatome der äußersten Kanten betrug ca. 5.6 Å, was einen guten Selektivitätsfilter innerhalb der Kinasefamilie darstellen sollte. Die Gesamtlänge des Komplexes **81** war mit

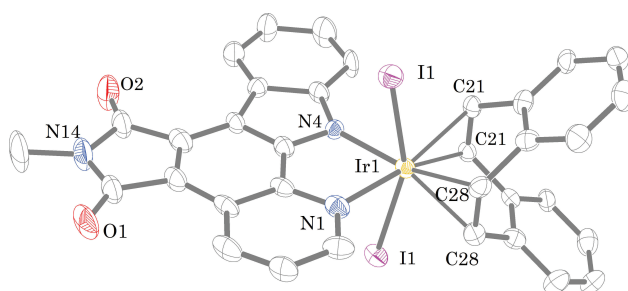
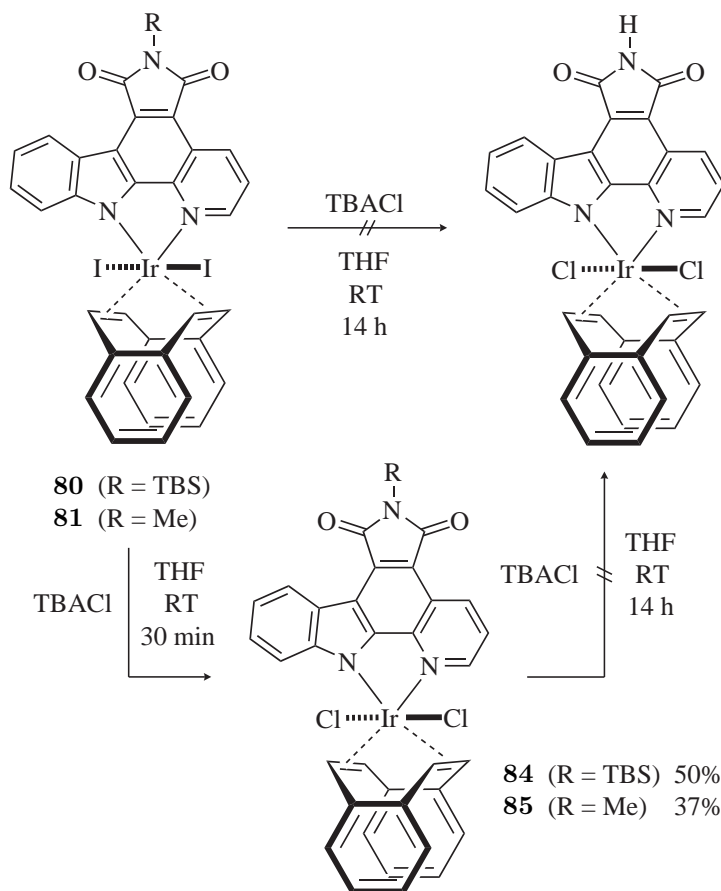


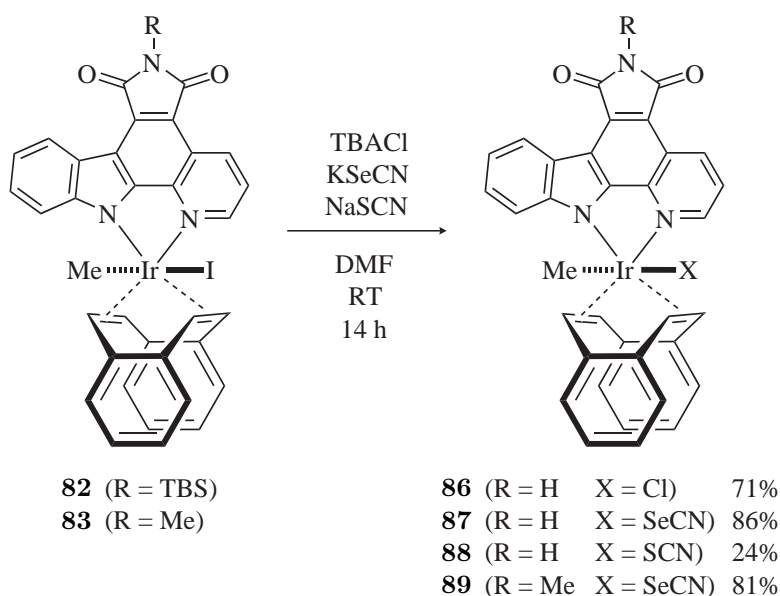
Abbildung 29 Die Molekülstruktur von Komplex **81** besitzt kristallographische Spiegelsymmetrie. ORTEP-Ellipsoide mit 50 %-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): Ir1–I1 = 2.75(6), Ir1–N1 = 2.11(9), Ir1–N4 = 2.07(9), Ir1–C21 = 2.25(7), Ir1–C28 = 2.23(8), C21–C21 = 1.38(16), C28–C28 = 1.41(17); I1–Ir1–I1 = 159(3), N1–Ir1–I1 = 81.3(3), N4–Ir1–I1 = 82.5(4).

etwa 13.7 Å sehr lang, wodurch der DBCOT-Ligand relativ weit aus der aktiven Tasche der Kinase herausragen sollte.

Die Diiodo-Komplexe **80** und **81** wurden mittels TBACl in THF innerhalb von 30 Minuten zu den Dichloro-Komplexen **84** und **85** umgesetzt, wobei **80** und **81** eine relativ hohe Affinität zu den Iodo-Liganden zeigten (Schema 20). Der Ligandenaustausch fand zwar statt, das Gleichgewicht lag jedoch klar auf der Seite der Diiodo-Komplexe und nicht wie bei den COD-Komplexen auf der Seite der Dichloro-Komplexe. Die anschließende Entschützung von Dichloro-Komplex **84** mittels TBACl war ebenfalls erfolgreich, der erhaltene Komplex zer-



Schema 20 Umsetzung der Diiodo-Komplexe **80** und **81** zu den geschützten Komplexen **84** und **85**. Der entschützte Dichloro-Komplex war nicht stabil und konnte nicht isoliert werden.



Schema 21 Umsetzung der Methyliodid-Komplexe **82** und **83** zu den biologisch relevanten Komplexen **86**–**89**. Verbindung **88** lieferte ein dynamisches Gemisch aus Schwefel- und Stickstoffkoordiniertem Thiocyanat mit einer 3:1 Präferenz für S-Koordination.

setzte sich jedoch schnell und konnte nicht isoliert werden. Auch die direkte Reaktion von Diiodo-Komplex **80** zum entschützten Dichloro-Komplex zeigte das gleich Ergebnis, was auf eine ähnlich hohe Labilität der Axialliganden hindeutete wie bei den Komplexen mit modifizierten Pyridocarbazolen (Schema 11).

Die Reaktionen der Methyliodid-Komplexe **82** und **83** zu den entschützten Verbindungen **86**–**88** bzw. zur *N*-methylierten Verbindung **89** verliefen dagegen überraschend glatt. Aus dem *cis*-/*trans*-Gemisch von Komplex **82** wurde ausschließlich das *trans*-Isomer **87** erhalten und auch die Komplexe **86** und **89** bildeten ausschließlich die *trans*-Komplexe mit eindeutigem Bindungsmodus des ambidenten Selenocyanat-Liganden.^[26] Lediglich Verbindung **88** zeigte wieder die bekannten Koordinationsisomere des Thiocyanat-Liganden mit einem Verhältnis von 3:1 mit Präferenz für *S*-Koordination. Die synthetisierten Komplexe **86**–**89** zeigten im Gegensatz zu den Dichloro-Komplexen eine sehr gute Stabilität, die vor allem für Verbindung **87** genauer untersucht wurde (siehe Seite 53).

Weiterführende Studien

Zunächst wurde eine Auswahl der Iridium-Komplexe mit unterschiedlichen Olefinliganden gegen die Proteinkinase Flt4 getestet und die IC₅₀-Werte bei 100 μM ATP bestimmt. Der NBD-Dichloro-Komplex **67** war mit einem IC₅₀-Wert von 160 ± 28 nM weniger aktiv als der vergleichbare COD-Dichloro-Komplex **37** (123 ± 14 nM). Der deutlich schlankere NBD-Ligand konnte die ATP-Bindungsstelle von Flt4 wahrscheinlich nicht ausreichend ausfüllen, um hydrophobe Wechselwirkungen auszubilden oder Wasser aus der aktiven Tasche zu verdrängen, was in einer schlechteren Bindungsaffinität resultierte. Da der Dichloro-Komplex mit MBCOT-Ligand nicht stabil war, wurde der Methylselenocyanat-Komplex **73** getestet, der als Mischung zweier Isomere vorlag. Der IC₅₀-Wert für **73** betrug 280 ± 74 nM und

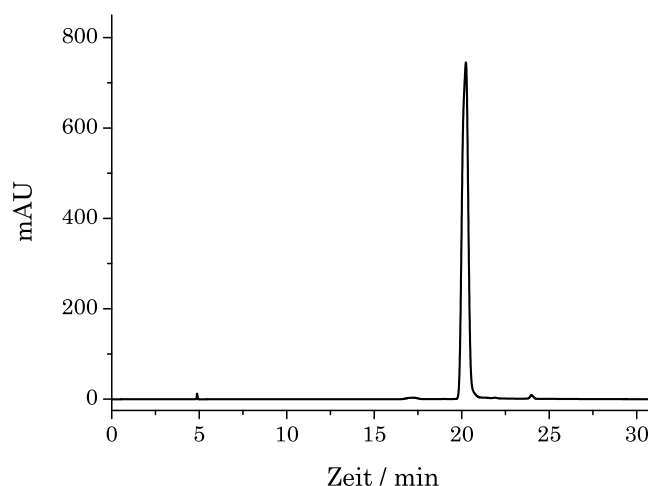


Abbildung 30 Verbindung **87** wurde an einer Silicagel-Säule (Merck Purospher STAR, LiChroCART 250–4.6 mm, Si (5 μ m)) eluiert. Die Flussrate betrug 0.75 mL min⁻¹. Die Detektion von Verbindung **87** erfolgte bei 520 nm. Parameter des Experiments: 10 min Hexan/Aceton 7:3, dann über 10 min ein Gradient zu Hexan/Aceton 2:3. Reinheit: > 98 %.^[26]

war damit sogar leicht besser als der analoge COD-Komplex **46** ($IC_{50} = 326 \pm 52$ nM). Der DBCOT-Komplex **87** war sogar noch aktiver und zeigte einen IC_{50} -Wert von nur noch 42 ± 2 nM, der damit nicht nur den analogen COD-Komplex übertraf, sondern auch den bisher potentesten Inhibitor **37** gegen die Proteinkinase Flt4. Um dieses unerwartete Ergebnis weiter zu verifizieren wurde zunächst mittels HPLC (Abbildung 30), ¹H-NMR und ⁷⁷Se-NMR (Abschnitt 5.6) die Reinheit von Verbindung **87** untersucht. Die NMR-Daten zeigten, dass lediglich das *trans*-Isomer mit Se-koordiniertem Selenocyanat gebildet wurde, das laut HPLC-Spur in einer Reinheit > 98 % isoliert werden konnte. Aufgrund der Instabilität einiger Iridium-Komplexe wurden Stabilitätstests mit Komplex **87** und β -Mercaptoethanol und Ascorbinsäure durchgeführt. Dazu wurde **87** als 5 mM Lösung in DMSO-*d*₆ mit 10 % D₂O mit 5 mM Ascorbinsäure versetzt und zeitabhängig mittels ¹H-NMR-Spektren untersucht, um die Stabilität gegenüber Säuren und reduktiver Eliminierung zu überprüfen, die durch das physiologisch relevante Reduktionsmittel Ascorbinsäure induziert werden könnte. Eine Messreihe über 120 Stunden, wobei nach 48 Stunden die Konzentration der Ascorbinsäure auf 25 mM erhöht wurde, zeigte, dass Komplex **87** stabil gegenüber Säuren und Reduktionsmitteln war (Abbildung 31). Unter den gleichen Bedingungen wurde zusätzlich eine Messreihe mit β -Mercaptoethanol durchgeführt, da Thiole in Zellen z.T. ebenfalls als Reduktionsmittel, aber vor allem als Nukleophile vorkommen. Auch hier zeigten Messungen über 48 Stunden bei 5 mM β -Mercaptoethanol eine gute Stabilität von Komplex **87**, der sich jedoch bei einer Konzentration von 25 mM β -Mercaptoethanol signifikant zersetzte (Abbildung 32).

Die außergewöhnliche Struktur und Größe von **87** (vergleiche Abbildung 29) sollte zu einer sehr guten Selektivität innerhalb der Proteinkinase-Familie führen. Deshalb wurde **87** gegen eine Auswahl von im Arbeitskreis verfügbaren Proteinkinasen getestet und die IC_{50} -Werte bestimmt (Tabelle 2). Für die Proteinkinasen Pim1 und GSK3 α , die schon bei der ersten Generation von Iridium-Inhibitoren relativ stark inhibiert wurden, wurden bei 100 μ M ATP

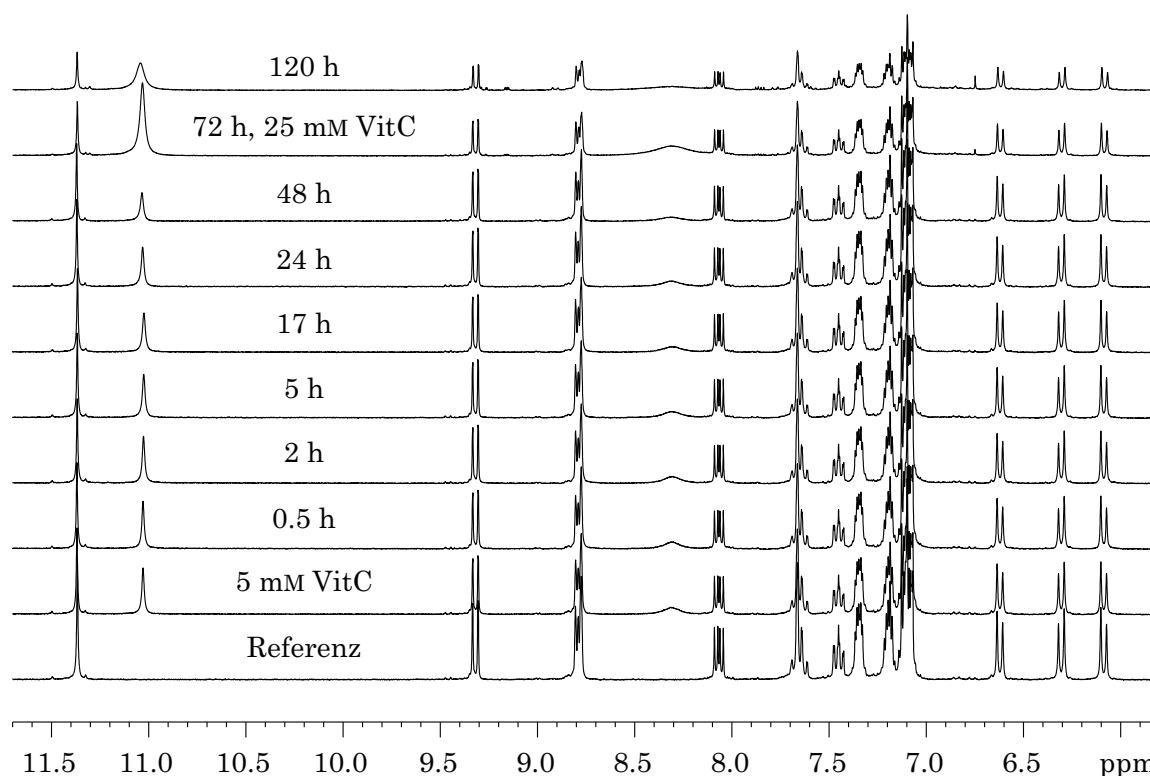


Abbildung 31 Stabilitätstest von Komplex **87** (5 mM) in DMSO/ D_2O 9:1 gegen VitC. Nach Zugabe von 5 mM VitC konnte über einen Zeitraum von 48 h keine Veränderung beobachtet werden. Nach 48 h wurde die Konzentration von VitC auf 25 mM erhöht, was jedoch selbst nach 120 h keinen Effekt auf Komplex **87** hatte.

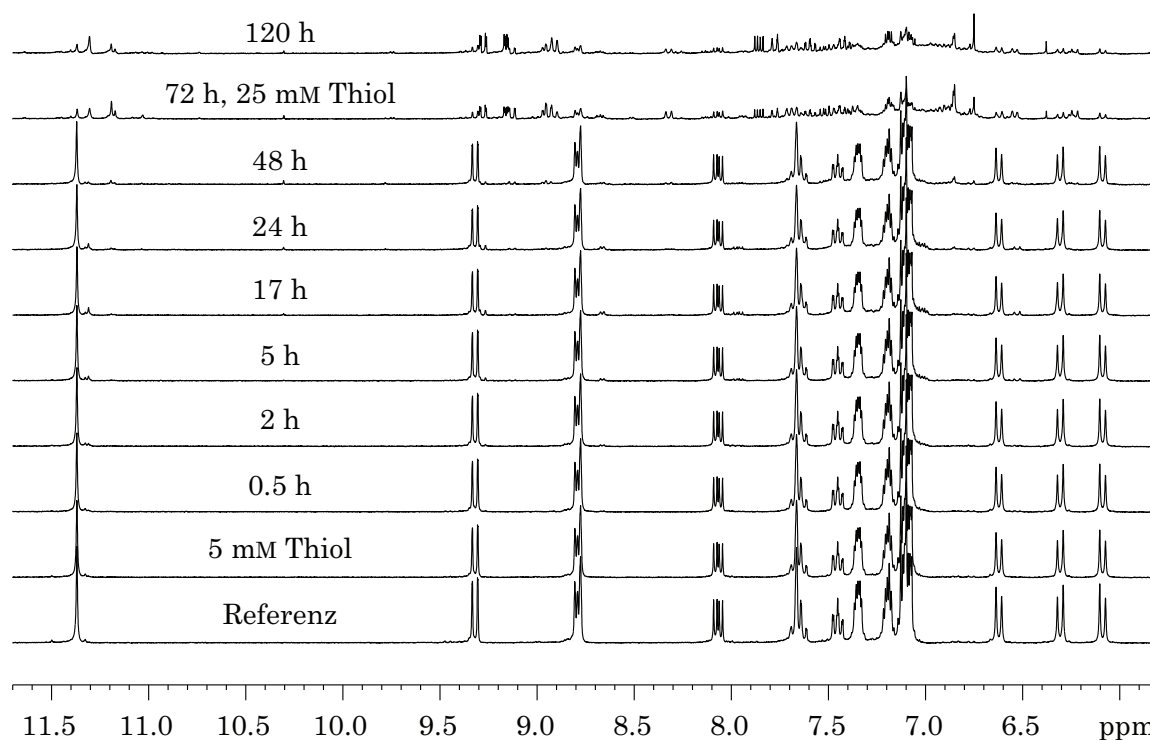
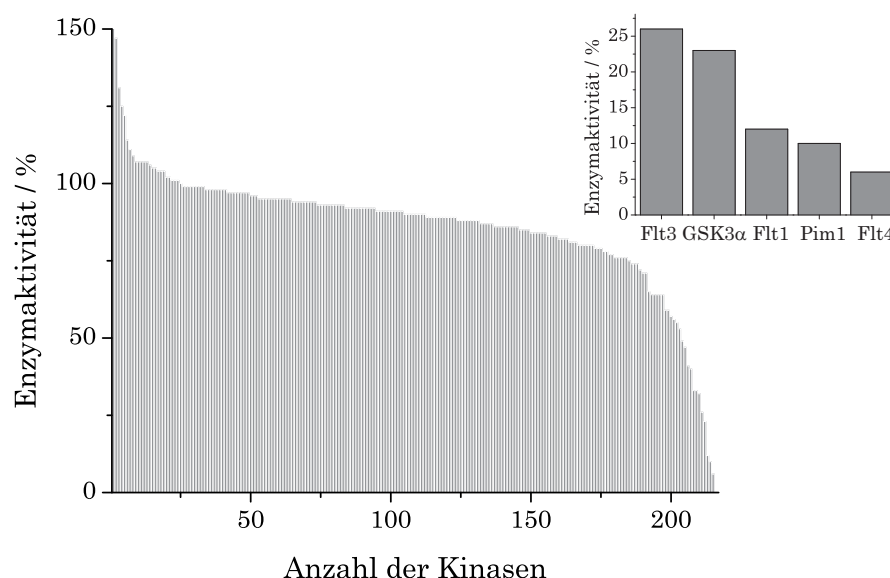


Abbildung 32 Stabilitätstest von Komplex **87** (5 mM) in DMSO/ D_2O 9:1 gegen β -Mercaptoethanol. Nach Zugabe von 5 mM β -Mercaptoethanol konnte über einen Zeitraum von 48 h lediglich eine geringe Veränderung beobachtet werden. Nach 48 h wurde die Konzentration von β -Mercaptoethanol auf 25 mM erhöht, was schon nach 72 h zu signifikanter Zersetzung Komplex **87** führte.

Tabelle 2 IC₅₀-Werte für Verbindung **87** bei 100 μM ATP mit berechneten Standardabweichungen. Die IC₅₀-Werte wurden von einer racemischen Lösung von **87** gemessen.^[26]

Kinase	IC ₅₀ -Werte / nM
Pim1	333 ± 49
GSK3α	3900 ± 300
PAK1	10 000 ± 1700
DAPK1	> 100 000
MLCK	> 30 000
VEGFR1 / Flt1	230 ± 93
VEGFR2 / KDR	171 ± 5
VEGFR3 / Flt4	42 ± 2

IC₅₀-Werte von 333 ± 49 nM bzw. 3900 ± 300 nM gemessen, was eine respektable Selektivität um den Faktor acht bzw. 93 bedeutete. Gegenüber anderen Proteinkinasen, die durch im Arbeitskreis entwickelte organometallische Inhibitoren effizient inhibiert wurden,^[26] zeigte Komplex **87** sogar noch höhere Selektivität (PAK1: IC₅₀ = 10 000 ± 1700 nM, DAPK1: IC₅₀ > 100 000 nM und MLCK: IC₅₀ > 30 000 nM, Tabelle 2). Auch innerhalb der VEGFR-Familie konnte eine ordentliche Differenzierung zwischen den VEGFR-Isoformen erzielt werden, die mit 171 ± 5 nM für KDR und 230 ± 93 nM für Flt1 überdurchschnittlich gut war.^[239,240] Um ein vollständiges Bild der Selektivität von Verbindung **87** bei 300 nM zu erhalten, wurde von der Firma *Millipore* ein Selektivitätsprofil gegen 215 menschliche Wildtyp-Proteinkinasen erstellt (Abbildung 33).^[26] Der annähernd exponentielle Abfall der Aktivität mit zunehmender Anzahl der Proteinkinasen belegte die außergewöhnliche Selektivität von Komplex **87** (vergleiche Abbildung 22), die wahrscheinlich auf die hohe Rigidität des Inhibitorgerüsts und die Größe von **87** zurückzuführen ist. Die ATP-Bindungstasche von Flt4 wurde von

**Abbildung 33** Selektivitätsprofil von Verbindung **87** bei einer Konzentration von 300 nM gegenüber 215 menschlichen Wildtyp-Proteinkinasen. Die Messungen wurden von *Millipore* (**KinaseProfiler**TM) bei einer Konzentration von 10 μM ATP durchgeführt. Die verbleibenden Aktivitäten sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen. Die IC₅₀-Werte der vier Kinasen mit der geringsten Restaktivität bei 100 μM ATP sind: GSK3α = 3900 ± 300 nM, Flt1 = 230 ± 93 nM, Pim1 = 333 ± 49 nM und Flt4 = 42 ± 2 nM (vergleiche auch Tabelle 2). Für genauere Informationen siehe Kapitel D.^[26]

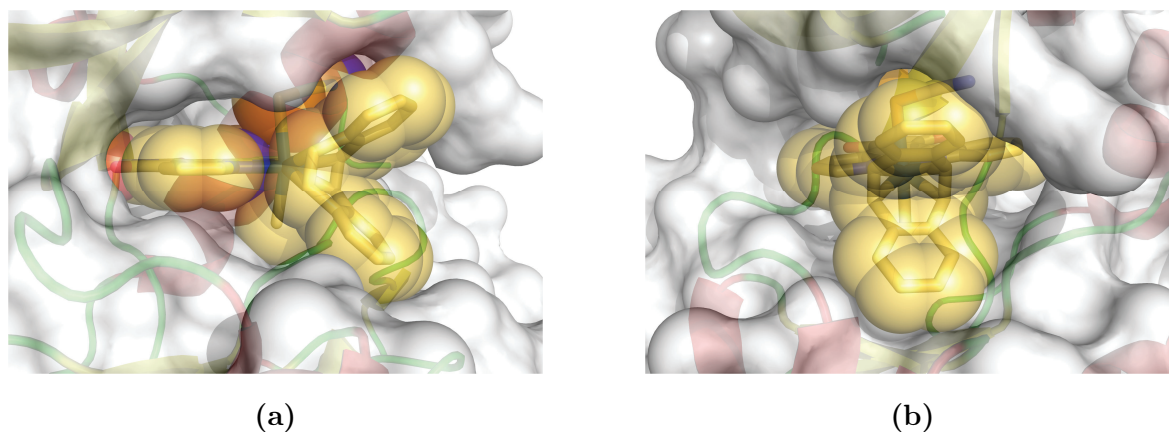


Abbildung 34 Bindungsmodell des mit CAChe gemodelten Komplexes **87** in KDR (PDB Code: 3CJG). Gezeigt ist die Oberfläche von KDR in einer DFG-in Konformation und eine sphärische Darstellung des Inhibitors **87** (a) von der Seite (b) aus der frontalen Perspektive mit Sicht auf den wannenförmigen DBCOT-Liganden.

Komplex **87** beinahe vollständig ausgefüllt (vergleiche mit der Bindungssituation von **87** in KDR, Abbildung 34), was den Inhibitor selbst für kleine strukturelle Veränderungen sehr empfindlich machte (siehe Unterabschnitt 3.1.3).

Neben der Geometrie waren auch elektrostatische Wechselwirkungen entscheidend. Zusätzlich zu den typischen starken Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen und anderen polaren Kontakten spielen hydrophobe Wechselwirkungen eine wichtige Rolle, die in ihrer Summe oft die Affinität von Inhibitoren ähnlich stark beeinflussen können wie polare Kontakte.^[241] Die ATP-Bindungstasche in Proteinkinasen ist in der Regel unterteilt in einen hydrophoben Bereich, in dem die Purinbasen von ATP bzw. GTP lokalisiert sind, einen relativ hydrophilen Bereich als Ribose-Bindungstasche und einen stark polaren Bereich, der die Phosphat-Bindestelle darstellt.^[158] Auch die Bindungstasche der VEGFRs zeigte diese typi-

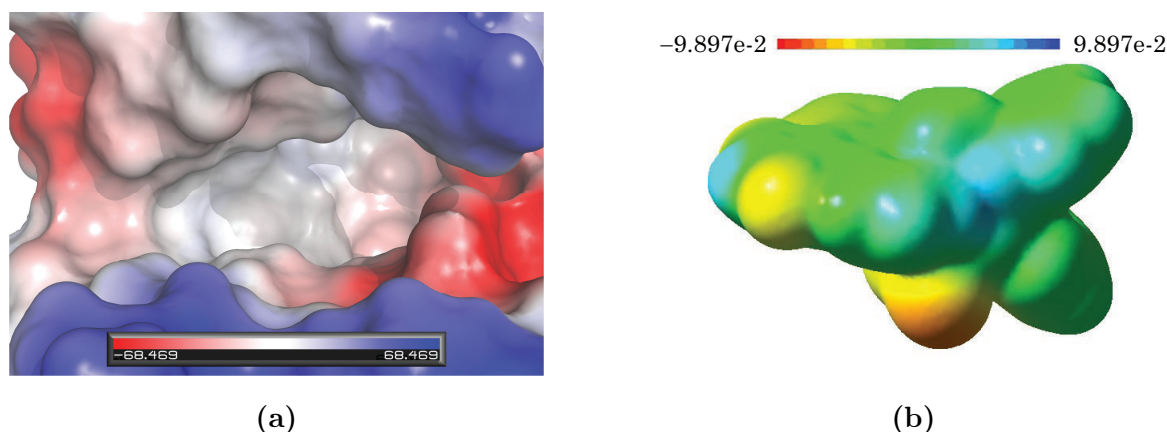


Abbildung 35 (a) Elektrostatische Potentialoberfläche von KDR im Vakuum. Rote Bereiche repräsentieren negatives elektrostatisches Potential, weiße Bereiche neutrales und blaue Bereiche positives elektrostatisches Potential. (b) Molekulare elektrostatische Energiepotentialoberfläche von Komplex **87**. Rote Bereiche repräsentieren negatives elektrostatisches Potential, grüne Bereiche neutrales und blaue Bereiche positives elektrostatisches Potential in Hartree. Die Geometrie von Metallkomplex **87** wurde mittels DFT-Berechnungen auf BP86/def2-SVP/CPCM Niveau unter Berücksichtigung der Solvatisierung in Wasser berechnet.^[26]

schen Strukturmerkmale, jedoch waren die hydrophoben Bereiche wesentlich größer bzw. die polaren Bereiche besser abgeschirmt als in anderen Kinasen (Abbildung 35a). Theoretische Berechnungen von MEHMET ALI CELIK, die die elektrostatische Energiepotentialoberfläche von Verbindung **87** abbilden, zeigten, dass auch ein großer Teil der Oberfläche von **87** nahezu ungeladen ist und so mit den VEGFRs wechselwirken kann (Abbildung 35b). Lediglich der Kopf des Maleimid-Fragments, das dreifach positiv geladene Iridiumatom und der Selenocyanat-Ligand zeigten eine hohe Polarität. Je nach betrachtetem Enantiomer von **87** war die Polarität bei qualitativer Betrachtung komplementär zur Polarität der entsprechenden Bereiche in der ATP-Bindungsstelle von KDR und leisteten dadurch einen erheblichen Beitrag zur Affinität von Verbindung **87** zu den VEGFRs.

Eine genauere Analyse des Bindungsmodus von Verbindung **87** zeigte außerdem die räumliche Nähe des unter Abschnitt 2.3 erwähnten konservierten Cysteins in der Aktivierungsschleife von KDR (C1043, PDB Code 3CJG, Abbildung 36a) zum Selenocyanat-Liganden. Die geometrische Anordnung und der geringe Abstand von lediglich 3.0 Å der Thiol-Seitenkette zum positiv polarisierten Kohlenstoff des Selenocyanat-Liganden bzw. 5.9 Å zum Iridiumatom, in Kombination mit der recht hohen Flexibilität der Aktivierungsschleife, könnten evtl. auch zur Bildung eines Carbonimidoseleothioats,^[242] oder einem Ligandenaustausch des Selenocyanat-Liganden gegen das Thiolat von C1043 führen. In beiden Fällen würde Verbindung **87** als Selbstmordinhibitor agieren, was 2005 von COHEN *et al.* zum ersten Mal für eine Kinase beschrieben wurde.^[243] Diese Hypothese wäre ein Erklärungsansatz für die außerordentlich Selektivität und die extrem langsame Bindungskinetik zu den VEGFR, die bei der Messung der IC₅₀-Werte beobachtet wurde. Eine wahrscheinlichere Erklärung sind jedoch die große strukturelle Komplexität und hohe Hydrophobizität von **87**, die **87** wahrscheinlich zu einem Inhibitor mit großem entropischen Anteil der Bindungsenergie macht. Abbildung 36b zeigt weitere interessante Aminosäureseitenketten wie K866 und E883 oder C917 und K918 (PDB Code 3CJG), die typisch für die VEGFRs sind und durch Modifizierungen am Pyridocarbazol adressiert werden können.

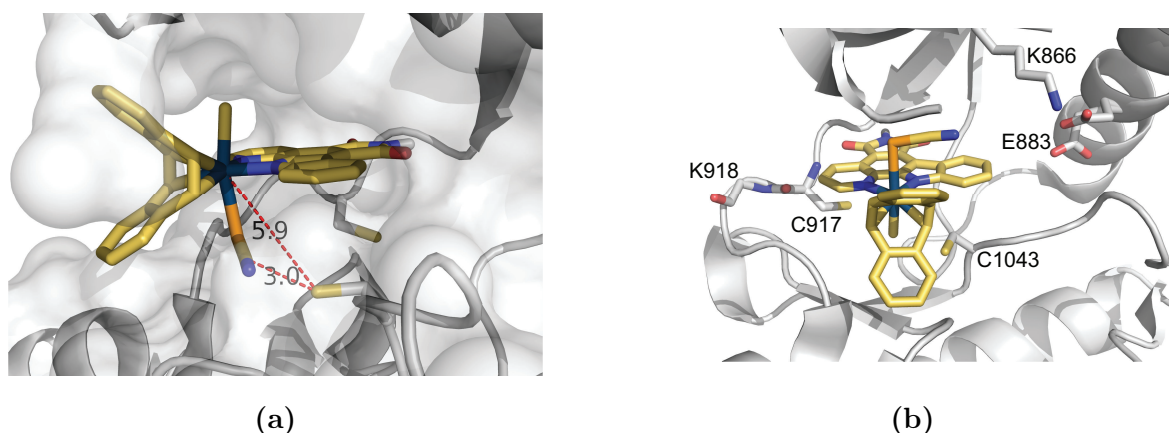


Abbildung 36 (a) Komplex **87** in der ATP-Bindungsstelle von KDR (PDB Code 3CJG) mit den Abständen von C1043 zum elektropositiven Kohlenstoffatom des Selenocyanat-Liganden (b) Abbildung relevanter Aminosäuren zur weiteren Optimierung von **87**. E883 liegt in zwei möglichen Konformationen vor.

3.1.3. Die dritte Generation –Modifizierte Pyridocarbazole

Wie in Unterabschnitt 3.1.2 in Abbildung 36a bereits gezeigt konnten ausgewählte und charakteristische Aminosäuren identifiziert werden, die durch Modifizierungen des Pyridocarbazol-Liganden adressiert werden können. Diese Aminosäuren sollten einen starken Einfluss auf die Potenz und Selektivität des bisher entwickelten Inhibitors **87** haben. Um einen ersten Eindruck zu erhalten welche funktionellen Gruppen besonders geeignet sind wurden in der Literatur bekannte VEGFR-Inhibitoren mit Verbindung **87** verglichen, von denen ausgewählte Verbindungen in Abbildung 37 dargestellt sind.^[239,240] Besonders die Strukturen in Abbildung 37a und 37c ähneln sehr stark dem Pyridocarbazol-Liganden und zeigten mit 4 nM bzw. 5 nM in etwa zehnfach höhere Affinitäten zu Flt4 als **87**, die damit in einem für die klinische Forschung interessantem Fenster lagen. Der Inhibitor in Abbildung 37d ist der in der Literatur potenteste Inhibitor und besitzt einen Harnstoff-Baustein, der tief in der aktiven Tasche der VEGFR sitzt und wahrscheinlich an der Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt ist. Die Morpholin-Seitenkette des Inhibitors in Abbildung 37b diente wahrscheinlich hauptsächlich der Verbesserung der Löslichkeit und zeigt in Richtung des Lösungsmittels. Abbildung 38a vermittelt einen guten Eindruck von der

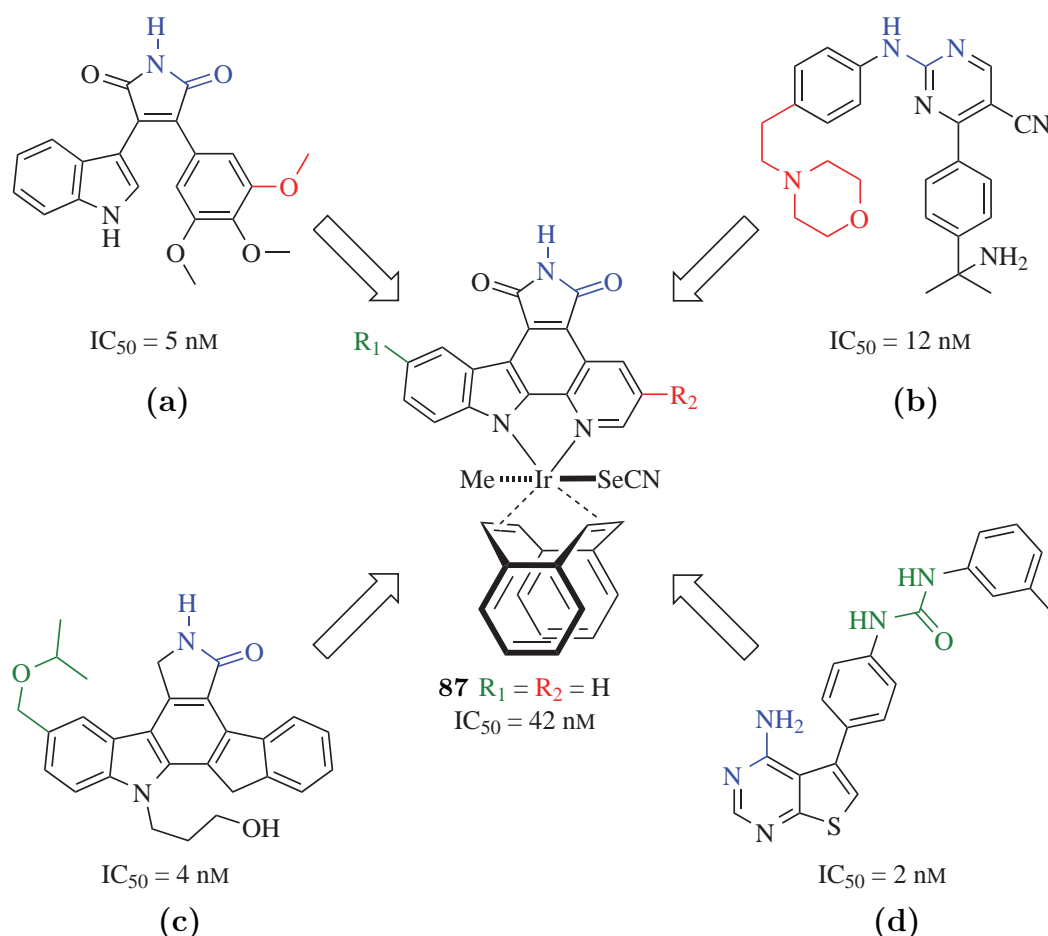


Abbildung 37 Abbildung literaturbekannter VEGFR-Inhibitoren.^[239] Blau markierte Bereiche bilden Wasserstoffbrücken zur Scharnierregion der Kinasen, grüne und rote Bereiche zeigen typische Modifizierungen in der 5-Position des Indols bzw. 3-Position des Pyridins von **87**. Angegeben sind IC_{50} -Werte der Verbindungen gegen Flt4 bei 100 μM ATP.

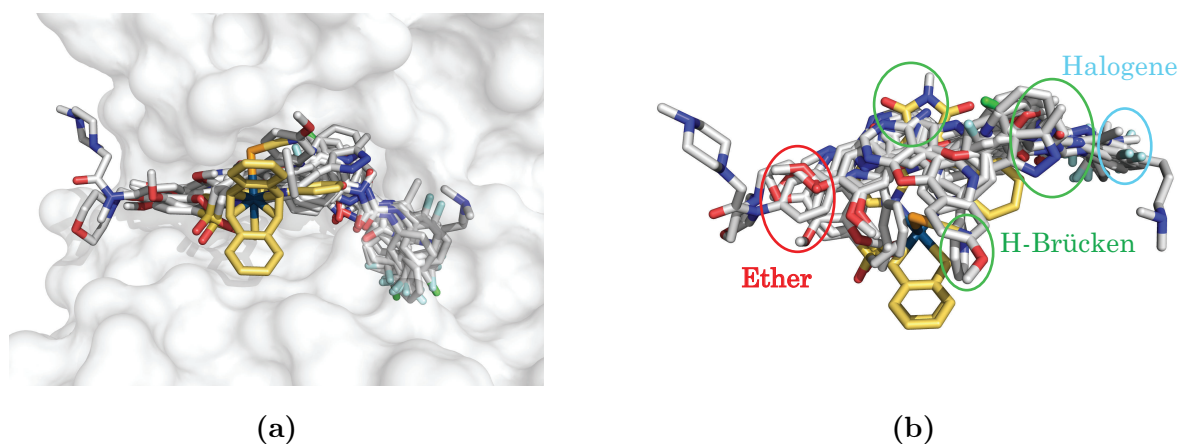
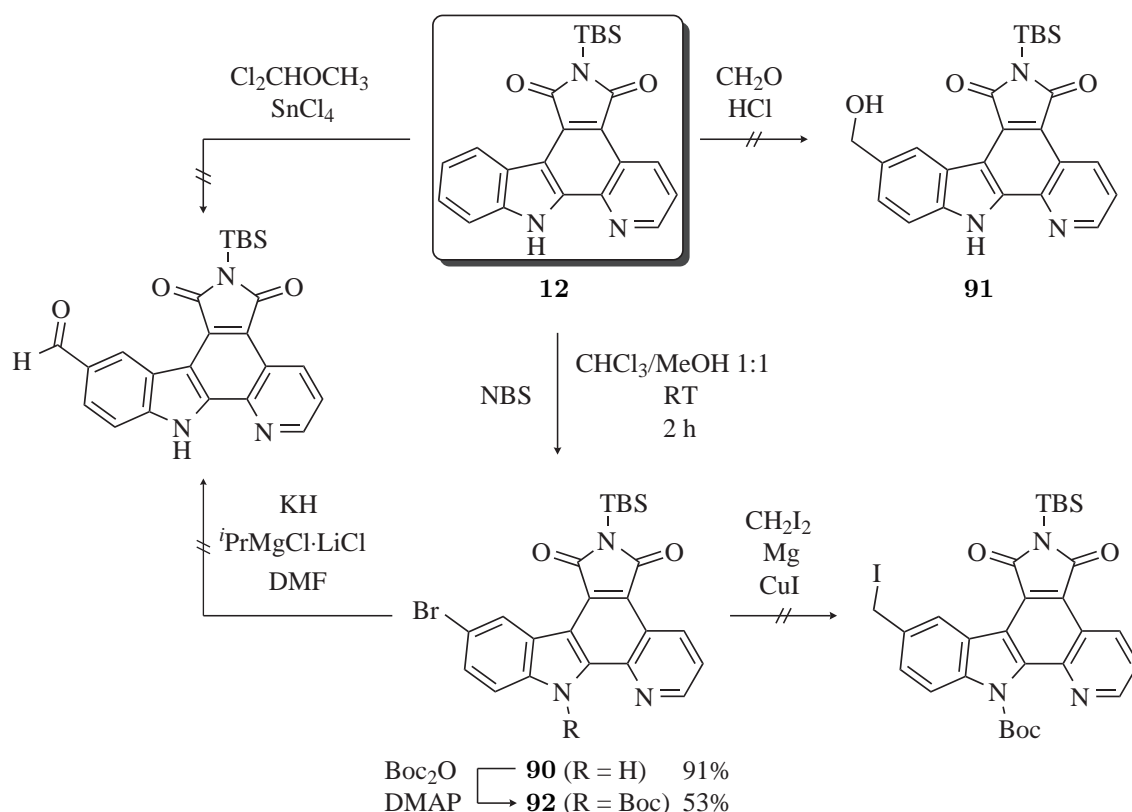


Abbildung 38 Dreidimensionaler Vergleich bekannter VEGFR-Inhibitoren mit dem Organoiridium-Inhibitor **87**, die mit Flt1 bzw. KDR kokristallisiert wurden. Die Strukturen wurden mittels PyMOL überlagert (PDB Codes 2XIR, 2OH4, 3CJG, 3DTW, 3EFL, 3U6J, 1Y6A, 1YWN, 2QU5, 2RL5, 3BE2, 3HNG, 3CPC und 3C7Q). (a) Frontalansicht auf die ATP-Bindungstasche von KDR (PDB Code 3CJG, R840 wurde zur besseren Übersicht entfernt) mit den überlagerten Inhibitoren (b) Korrelation der funktionellen Gruppen literaturbekannter Inhibitoren mit ihrer 3D Struktur im Protein und Markierung charakteristischer Strukturmerkmale.

dreidimensionalen Anordnung der Inhibitoren in der ATP-Bindungstasche von KDR. Die Pyridin-Seite von Inhibitor **87** zeigte wahrscheinlich in Richtung Lösungsmittel und bot so eine gute Möglichkeit stark hydrophile funktionelle Gruppen einzuführen. Die Indol-Seite von Inhibitor **87** dagegen ragte wahrscheinlich tief in die aktive Tasche von KDR hinein, wo ein relativ schmaler Kanal saß, der auch von den literaturbekannten Inhibitoren adressiert wurde. Dieser Kanal bot einen guten Angriffspunkt zur Steigerung der Potenz und Selektivität von Inhibitor **87**. Bei der Betrachtung der überlagerten Inhibitoren von oben konnten „hot spots“ identifiziert werden, an denen sich charakteristische Strukturmotive häufig wiederholten. Für weitere Struktur-Aktivitäts-Beziehungen waren der rot markierte Bereich und der rechte grün markierte Bereich besonders interessant, da sie durch Modifizierungen des Pyridocarbazol-Liganden gut adressierbar und die entsprechenden Derivate synthetisch gut zugänglich sein sollten.

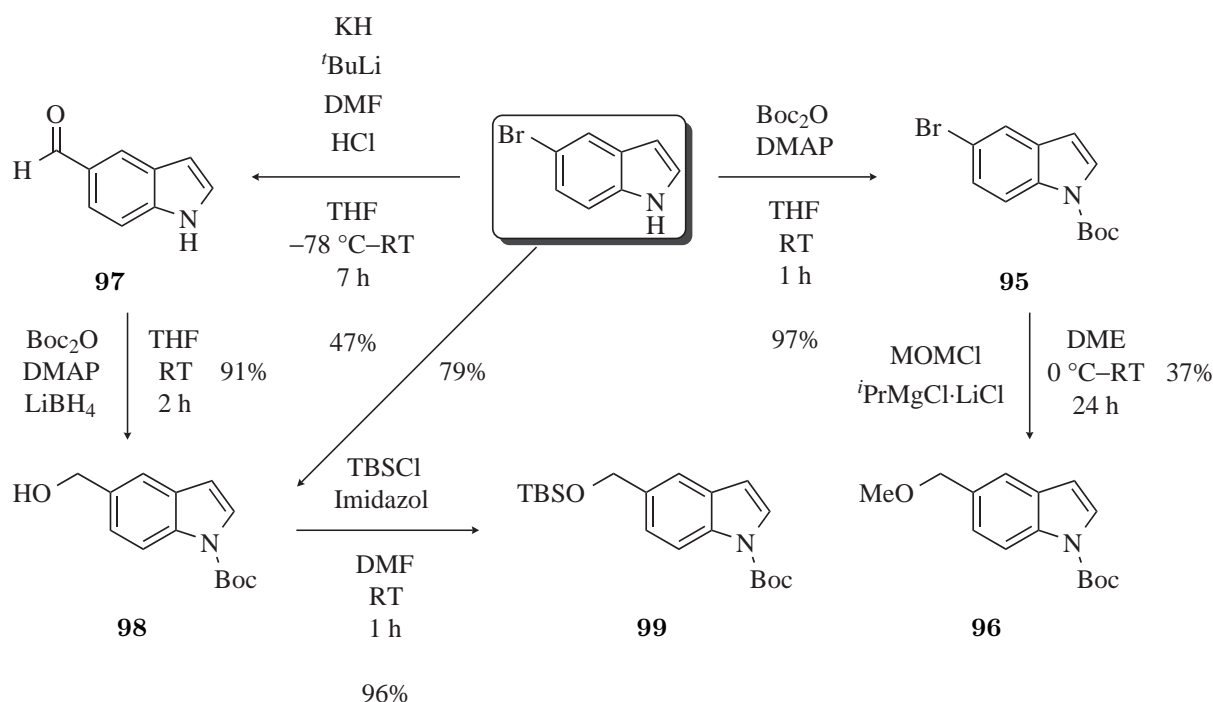
Da Modifizierungen auf der Seite des Indols voraussichtlich einen größeren Einfluss auf die Affinität und Selektivität von Inhibitor **87** haben und möglichst schnell verschiedene Derivate getestet werden sollten, wurde die direkte Funktionalisierung des Pyridocarbazol-Liganden untersucht. Idealerweise sollte eine funktionelle Gruppe eingeführt werden, die sich nachträglich vielseitig weiter derivatisieren lässt. Aus der Dissertation von NICHOLAS PAGANO war bekannt, dass die 5-Position des Indols im Pyridocarbazol-Liganden in elektrophilen Substitutionen z.B. mittels NBS in Chloroform in sehr guter Ausbeute bromiert werden konnte (Verbindung **90**, Schema 22).^[201] Die Reaktion von Pyridocarbazol **12** mit Formaldehyd zu Derivat **91** war jedoch weder säurekatalysiert, noch unter Erhitzen erfolgreich. Auch die in der Literatur von GINGRICH *et al.* beschriebene Methode zur Formylierung von Indolcarbazonen mittels 1,1-Dichloromethylether und Zinntetrachlorid war nicht erfolgreich. Die Funktionalisierungen des bromierten (geschützten) Pyridocarbazol-Derivats



Schema 22 Versuche zur direkten Modifizierung des Pyridocarbazol-Liganden ausgehend von **12**, dem in 5-Position bromierten Pyridocarbazol **90** und dem geschützten Pyridocarbazol-Derivat **92**.

90 bzw. **92** durch GRIGNARD-Reaktionen mittels KNOCHELS Turbo-GRIGNARD-Reagenz $^i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ und DMF zum Aldehyd, oder Diiodmethan zum Iodmethylen-Pyridocarbazol waren ebenfalls nicht erfolgreich.^[244] Ein Wechsel der Schutzgruppen von TBS und Boc zu Allyl-Schutzgruppen (Verbindungen **93** und **94**, siehe Abschnitt 5.3) führte ebenfalls nicht zum Ziel, weshalb die direkte Funktionalisierung des Pyridocarbazol-Liganden **12** nicht weiter verfolgt wurde.

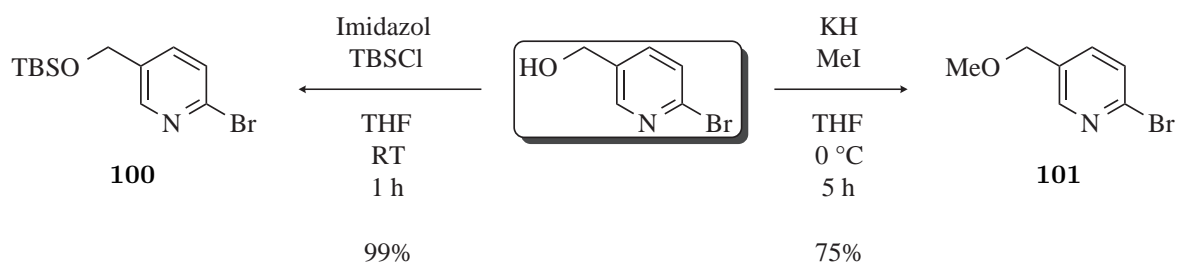
Für die Funktionalisierung des Indol-Bausteins wurde schließlich 5-Bromindol zunächst durch DMAP katalysiert mit Boc_2O geschützt, wobei Verbindung **95** erhalten wurde. In Anlehnung an eine Methode von LOU *et al.* wurde **95** in DME gelöst und mittels $^i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ und MOMCl in moderater Ausbeute zu 5-Methoxymethylenindol-Derivat **96** umgesetzt (Schema 23).^[245] Parallel dazu wurde nach der Methode von YANG *et al.* 5-Bromindol zunächst mit Kaliumhydrid deprotoniert, mit $^t\text{BuLi}$ ein Lithium-Brom-Austausch durchgeführt und die lithiierte Spezies anschließend mit DMF in moderater Ausbeute zu 5-Formylindol **97** umgesetzt.^[246,247] Die Verwendung von Kaliumhydrid war dabei essentiell um die Löslichkeit des Indol-Salzes zu gewährleisten, genauso wie die Verwendung von $^t\text{BuLi}$, das im Gegensatz zu $^n\text{BuLi}$ zu einem wesentlich saubereren Reaktionsverlauf führte. Aldehyd **97** wurde im Anschluss mittels Boc_2O geschützt und mit Lithiumborhydrid in sehr guter Ausbeute zu Alkohol **98** reduziert.^[248] Durch Auslassen der säulenchromatographischen Reinigung des Aldehyds **97** und der direkten Durchführung der gesamten Reaktionssequenz zu Alkohol **98** konnte die Gesamtausbeute über drei Reaktionsschritte von 43 % auf auf 79 % gesteigert werden.



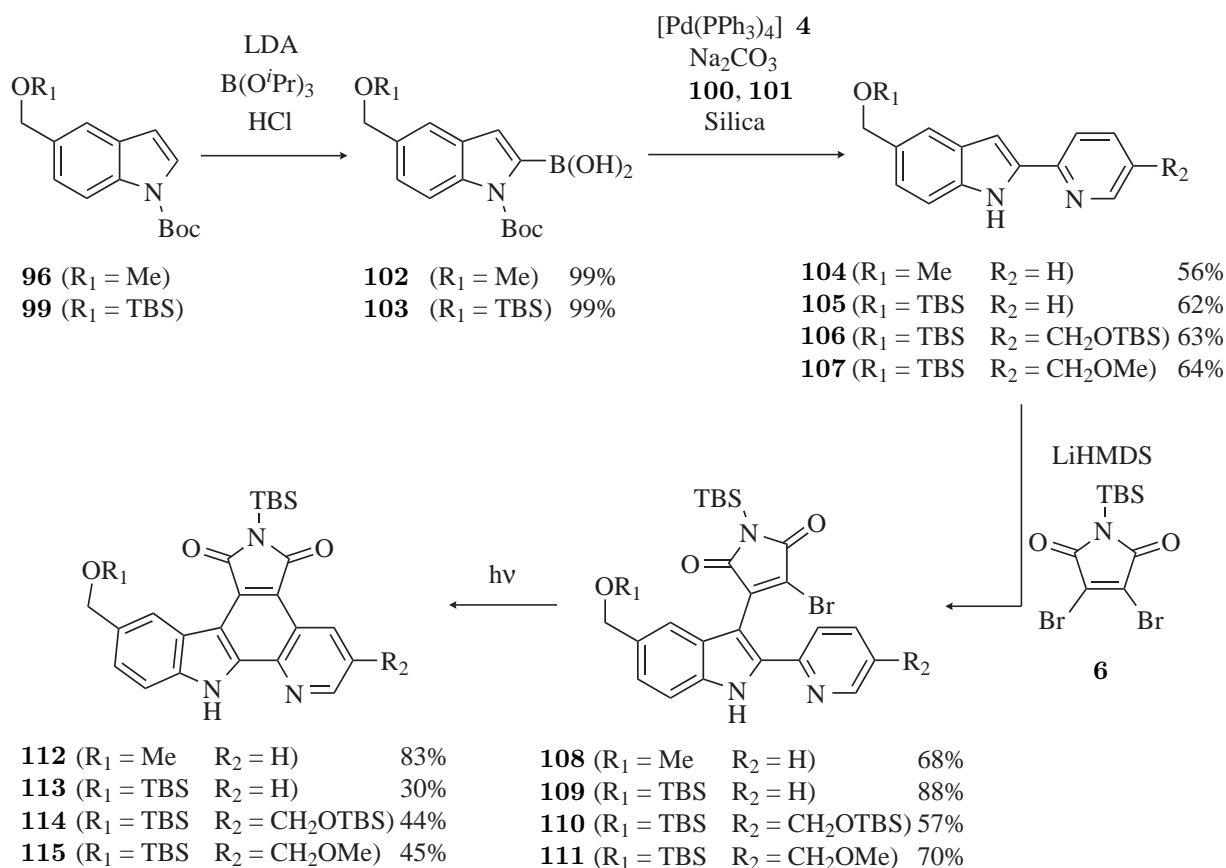
Schema 23 Darstellung modifizierter Indole. Methoxymethylenindol **96** wurde in einer zweistufigen Synthese über eine GRIGNARD-Reaktion realisiert, Indol-Derivat **99** über eine Formylierung mittels Lithium–Brom-Austausch und anschließender Reduktion als Schlüsselschritte.

Die anschließende Schützung von Alkohol **98** mittels TBSCl und Imidazol lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute Indol-Derivat **99**,^[249,250] das wie Indol-Derivat **96** als Ausgangsmaterial für die Synthese modifizierter Pyridocarbazole diente. In einem nächsten Schritt wurden zwei Pyridin-Derivate dargestellt (Schema 24). Um (6-Brompyridin-3-yl)methanol in der SUZUKI-Kreuzkupplung einsetzen zu können musste die Hydroxyl-Gruppe zunächst geschützt werden. Dies gelang durch die Umsetzung mit TBSCl und Imidazol in quantitativer Ausbeute zu Verbindung **100**.^[249,250] In einer weiteren Reaktion wurde (6-Brompyridin-3-yl)methanol mittels Kaliumhydrid und Methyljodid in einer WILLIAMSON-Ethersynthese zu 2-Brom-5-(methoxymethyl)pyridin **101** umgesetzt.^[251]

Wie in Schema 25 dargestellt, wurden die Indol-Derivate **96** und **99** zunächst durch eine Boc-vermittelte regioselektive Deprotonierung mit LDA, nukleophilem Angriff der lithiierten Spezies an $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ und anschließender Hydrolyse mit Salzsäure in die Borsäuren **102**



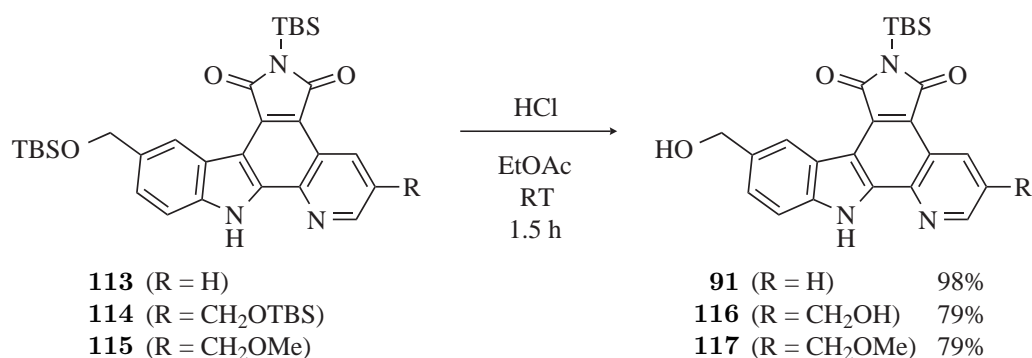
Schema 24 Darstellung der Pyridin-Derivate **100** und **101** durch Schützung von kommerziell erhältlichem (6-Brompyridin-3-yl)methanol mit TBSCl und Veretherung mittels Kaliumhydrid und Methyljodid.



Schema 25 Darstellung der Pyridocarbazol-Derivate **112–115**. Die Synthese erfolgte über die in Schema 3 bereits gezeigte Synthesestrategie.

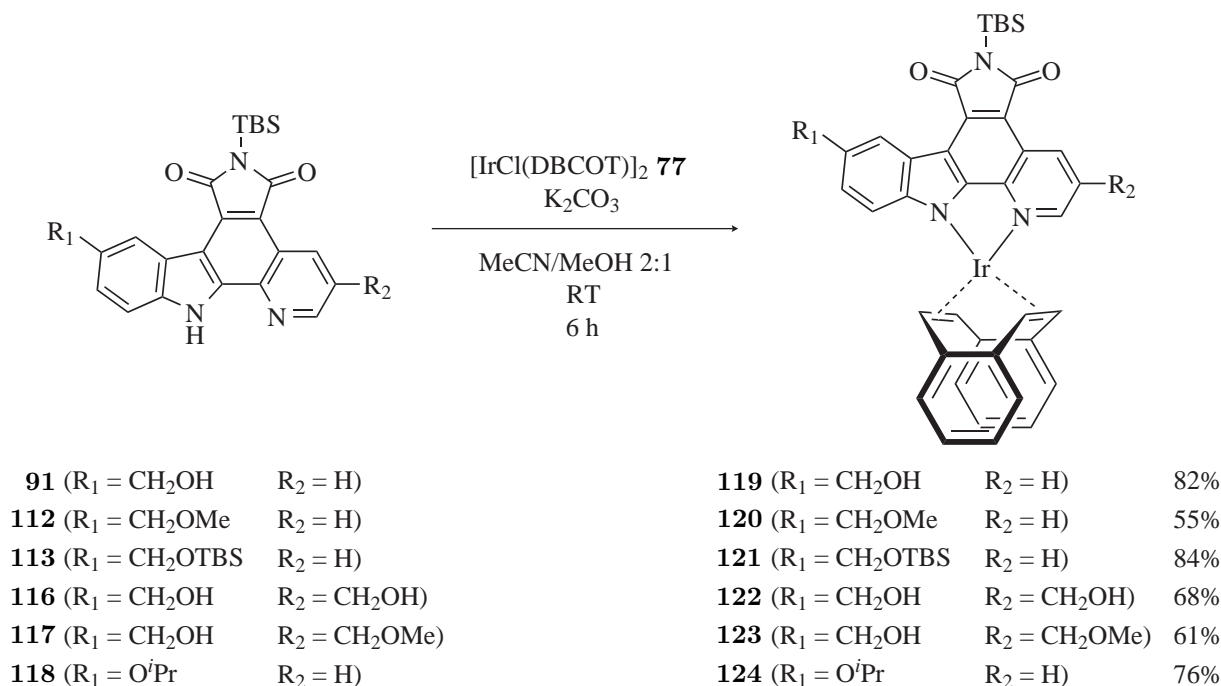
und **103** überführt. Die Borsäuren **102** und **103** wurden in SUZUKI-Kreuzkupplungen mit Natriumcarbonat, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ **4** und den Brompyridinen **100** und **101** und anschließender sofortiger Entschützung mittels Silica zu den freien Pyridylindolen **104–107** umgesetzt. In MICHAEL-Addition-ähnlichen Kondensationsreaktionen wurden mittels LiHMDS und dem geschützten Maleimid **6** die Monobromide **108–111** dargestellt, aus denen anschließend in photochemischen Zyklisierungen die Pyridocarbazole **112–115** erhalten wurden.^[201] Die Gesamtausbeuten der Pyridocarbazol-Synthesen lagen mit 16–32 % etwas niedriger als bei den unsubstituierten Pyridocarbazolen (38–44 %, siehe Schema 3), was vor allem auf die unerwartet niedrigen Ausbeuten der Photozyklisierungen zurückzuführen war. Wahrscheinlich übte die TBS-Schutzgruppe der Hydroxyl-Gruppe am Indol einen starken stereoelektronischen Effekt aus.

Von den dargestellten Pyridocarbazol-Derivaten wurde **113** ausgewählt und in einer typischen Reaktionssequenz zunächst in den Iridium(I)-Komplex **121** überführt (Schema 27), bevor mittels oxidativer Addition mit MeI Komplex **127** erhalten wurde (Schema 28). Bei dem nachfolgenden Ligandenaustausch mit Kaliumselenocyanat wurde, wie bereits bei früheren Reaktionen, gleichzeitig der Maleimid-Stickstoff entschützt und Verbindung **133** erhalten (Schema 29). Die anschließende Entschützung der Hydroxyl-Gruppe mittels TBAF war selbst nach Verlängerung der Reaktionszeiten auf 36 Stunden nicht erfolgreich, so dass lediglich Startmaterial **133** wieder isoliert werden konnte. Andere Entschützungsverfahren wie z.B. die

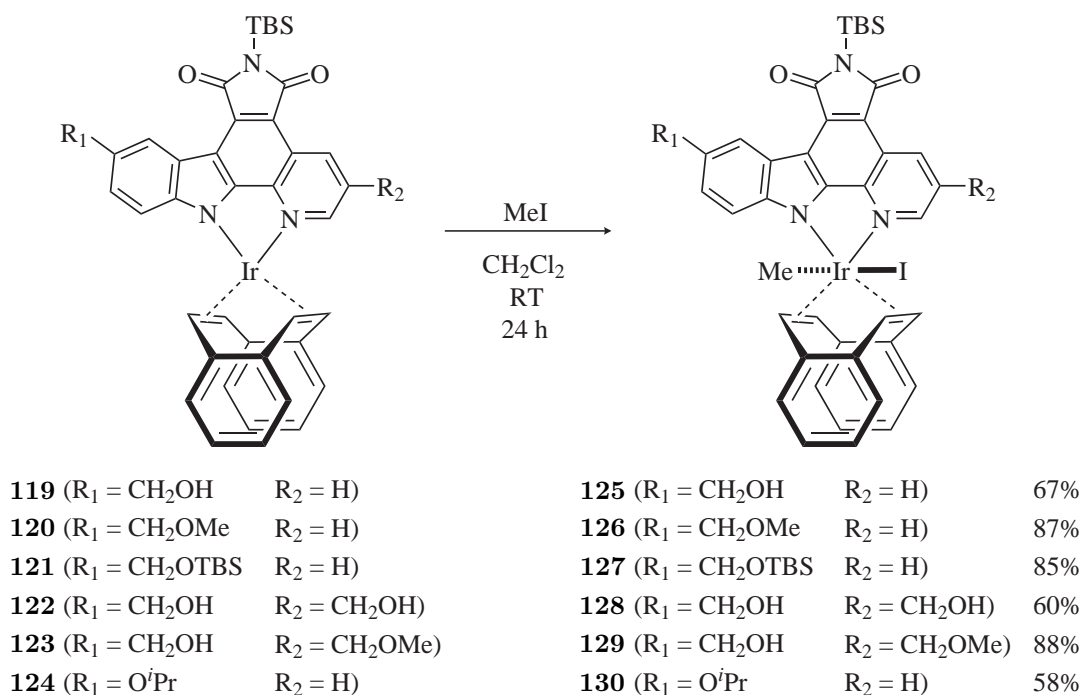


Schema 26 Entschützung der primären Hydroxyl-Gruppen der Pyridocarbazol-Derivate **113–115**. Durch gezielte Optimierungen konnte beinahe vollständige Orthogonalität zwischen den TBS-Schutzgruppen an den Hydroxyl-Gruppen und dem Maleimid erzielt werden.

proteolytische Abspaltung mittels konzentrierter Salzsäure waren ebenfalls nicht erfolgreich. Aus diesem Grund musste ein Verfahren entwickelt werden bei dem die Entschützung bereits bei den freien Pyridocarbazol-Liganden **113–115** erfolgte. Die Herausforderung dabei bestand in der selektiven Entschützung der Hydroxyl-Gruppen, ohne gleichzeitige Entschützung des Maleimid-Stickstoffs, da die Folgechemie aufgrund der außerordentlich schlechten Löslichkeit der vollständig entschützten Pyridocarbazole erschwert würde. Bei der Entwicklung der Synthese der Pyridocarbazol-Derivate **113–115** wurde bei der Darstellung der Monobromide **109–111** eine erhöhte Säurelabilität der TBS-Schutzgruppen der Hydroxyl-Gruppen beobachtet. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden die Pyridocarbazole **113–115** in Ethylacetat gelöst, mit 10 %iger Salzsäure versetzt und für 90 Minuten bei Raumtemperatur heftig gerührt, wobei selektiv die Hydroxyl-Gruppen entschützt und die freien Pyridocarbazol-Liganden **91**, **116** und **117** erhalten wurden (Schema 26). Entscheidend waren sowohl die Konzentration der Salzsäure als auch die Reaktionsdauer, da bei zu geringer



Schema 27 Darstellung der Iridium(I)-Komplexe **119–124** nach bekanntem Syntheseverfahren.

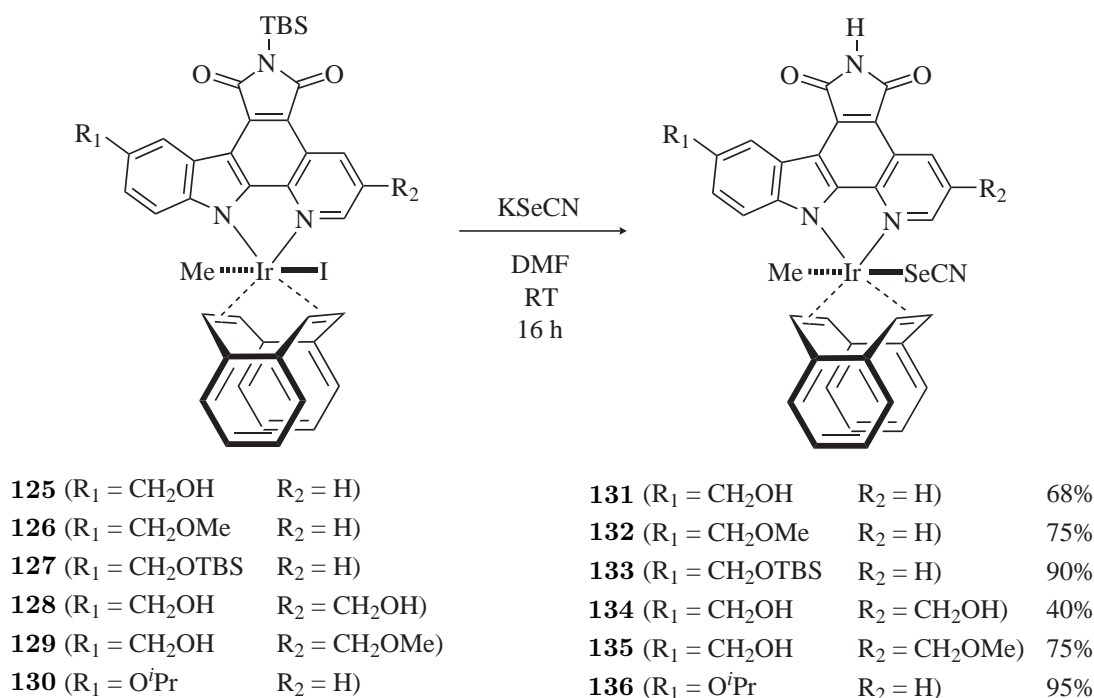


Schema 28 Darstellung der Iridium(III)-Komplexe **125–130** mittels oxidativer Addition von MeI. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Iridium(I)-Komplex **122** wurde die oxidative Addition zu Iridium(III)-Komplex **128** abweichend in Toluol/MeOH/Aceton 2:2:1 durchgeführt.

Säurekonzentration nur eine sehr langsame Reaktion beobachtet werden konnte und bei zu langer Reaktionsdauer das Maleimid ebenfalls entschützt wurde. Die freien Pyridocarbazol-Derivate **91** und **112–118** wurden in im Anschluss zunächst zu den Iridium(I)-Komplexen **119–124** umgesetzt, die wie gewohnt aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit durch Zentrifugieren und Waschen mit einem 2:1 Gemisch aus Acetonitril und Methanol und Diethylether isoliert werden konnten (Schema 27). Durch anschließende oxidative Additionen von Methyljodid konnten in guten Ausbeuten die Iridium(III)-Komplexe **125–130** dargestellt werden (Schema 28). Die bioaktiven Komplexe **131–136** wurden nach bewährter Methode durch die Ligandenaustauschreaktion mit Kaliumselenocyanat und gleichzeitiger Entschützung der Maleimide erhalten (Schema 29).

Biologische Studien und Bindungsmodelle

Die potentiell biologisch aktiven Komplexe **131–136**, mit Ausnahme von **133**, wurden gegen Flt4 getestet und ihre IC_{50} -Werte in Gegenwart von $100 \mu\text{M}$ ATP bestimmt. Verbindung **136** mit einer Isopropoxyloxy-Gruppe in 5-Position des Indols zeigte mit $1590 \pm 226 \text{ nM}$ einen um den Faktor 38 schlechteren IC_{50} -Wert als **87** und bestätigte damit die Vermutung, dass Modifizierungen an dieser Position einen erheblichen Einfluss auf die Bindungsaffinität der Inhibitoren zu Flt4 ausüben. Eine wesentliche Verbesserung des IC_{50} -Werts zeigte dagegen der Hydroxymethylen-Komplex **131**, der mit $6.0 \pm 0.9 \text{ nM}$ zum ersten Mal einen IC_{50} -Wert im einstelligen nanomolaren Bereich besaß. Der Methoxymethylen-Komplex **132** war mit einem IC_{50} -Wert von $53.3 \pm 31.4 \text{ nM}$ um den Faktor neun schlechter als **131** und zeigte da-



Schema 29 Ligandenaustauschreaktionen mit gleichzeitiger Entschützung der Maleimide zu den biologisch aktiven Komplexen **131**–**136**. Ausnahme bildet Komplex **133**, dessen Hydroxyl-Gruppe nicht durch Kaliumselenocyanat entschützt wurde.

mit, dass entweder wichtige Wechselwirkungen durch die Methylierung der Hydroxyl-Gruppe unterdrückt wurden, oder kein Platz für größere Reste in der aktiven Tasche von Flt4 vorhanden war. Die Modifizierungen der Pyridin-Seite zeigte ähnliche Resultate, wobei Komplex **134** mit einem IC_{50} -Wert von $14.7 \pm 2.7 \text{ nM}$ eine deutlich höhere Affinität zu Flt4 zeigte als Komplex **135** mit einem IC_{50} -Wert von nur noch $82.5 \pm 15.5 \text{ nM}$. Die Komplexe **131** und **134** waren damit für weitere Untersuchungen besonders interessant und wurden sowohl gegen eine zusätzliche VEGFR-Isoform getestet, also auch gegen Pim1. Die beiden Kinasen wurden ausgewählt, da schon Inhibitor **87** laut dem *Millipore KinaseProfiler* Screening (Abbildung 33) eine hohe Affinität zu Flt1 und Pim1 zeigte. Die IC_{50} -Werte von Verbindung **131** von $56.7 \pm 14.1 \text{ nM}$ für Flt1 und $202 \pm 38 \text{ nM}$ für Pim1, offenbarten eine hervorragende 9-fache bzw. 34-fache Selektivität. Ein ähnliches Selektivitätsprofil lieferte auch Inhibitor **134**, dessen IC_{50} -Werte $158 \pm 13 \text{ nM}$ für Flt1 und $279 \pm 62 \text{ nM}$ für Pim1 betrugen und eine 11-fache bzw. 19-fache Selektivität von Komplex **134** gegenüber den beiden ausgewählten Kinasen Flt1 und Pim1 belegten.

Trotz der höheren Affinität von Verbindung **131** zu Flt4 und der höheren Selektivität gegenüber Pim1 stellte Komplex **134** den interessanteren Inhibitor dar. Ein wichtiger Aspekt dafür war die höhere Diskriminierung zwischen den VEGFR-Isoformen. Entscheidend war jedoch die Löslichkeit beider Verbindungen. Komplex **134** zeigte eine sehr gute Löslichkeit in wässrigen DMSO-Lösungen, wogegen Komplex **131** schon in organischen Lösungsmitteln nur mäßig löslich war. Für Zell- und *in vivo* Experimente war eine gute Löslichkeit jedoch essentiell, genauso wie für Cokristallisationsversuche, die ich im Rahmen meines Forschungsaufenthaltes am *Wistar Institute of Anatomy and Biology* (Philadelphia, PA, USA) in der



(b)

Zusammenfassend konnte mit Komplex **134** ein außerordentlich selektiver Flt4-Inhibitor entwickelt werden, der zum ersten Mal sogar signifikant zwischen den VEGFR-Isoformen unterscheiden konnte.^[239,240] Der IC₅₀-Wert des racemischen Gemisches war mit 14.7 ± 2.7 nM in einem therapeutisch interessanten Fenster und die gute Wasserlöslichkeit in Kombination mit der hohen Lipophilie des Inhibitors sollte für eine gute Bioverfügbarkeit sorgen. Der Inhibitor sollte auch eine gewissen metabolische Stabilität aufweisen, die möglicherweise durch Substitution der primären Alkohole z.B. durch sekundäre Amine weiter gesteigert werden könnte. Die biologische Aktivität konnte für Iridium-Komplex **37** *in vivo* nachgewiesen werden, steht für Inhibitor **134** jedoch noch aus.

3.2. Duale Antikrebsaktivität in einem einzigen Komplex

In den letzten Jahren hat sich unsere Arbeitsgruppe hauptsächlich mit der Entwicklung von Metallkomplexen mit hoher struktureller Komplexität und der Modulation biologischer Prozesse in Form der Inhibierung von Protein- und Lipidkinasen beschäftigt.^[25,26,199] Die Metallatome dienten dabei ausschließlich als Templat zur Generierung globulärer Strukturen, die mit rein organische Molekülen nur schwer zugänglich sind (siehe Abschnitt 3.1).^[252] Parallel dazu haben sich andere Gebiete der Bioanorganik entwickelt, die sich mit der ungewöhnlichen Reaktivität von Metallkomplexen beschäftigen.^[17,21,253] Auf der Suche nach neuen Anwendungsmöglichkeiten der in dieser Arbeit entwickelten Iridiumkomplexe fiel auf, dass zahlreiche Verbindungen potentiell photoaktive Gruppen wie z.B. Selenocyanate, oder Metall-Kohlenstoff-Bindungen besaßen. Photoaktivierbare Metallkomplexe mit biologischer Aktivität wurden in der Literatur bereits untersucht und erfolgreich in der PACT und der diagnostischen Bildgebung eingesetzt (vergleiche Abschnitt 2.2).^[136–138,254] Der Wirkmechanismus dieser Verbindungen ist oft nicht exakt bekannt, bei einigen wurde jedoch durch den Nachweis von oxidativem Stress in Zellen die Erzeugung von ROS vermutet, was zu oxidativem Stress führte.^[137,138] BRADLEY *et al.* berichteten bereits 1988 von Iridium-Methyl-Komplexen bei denen die Metall-Kohlenstoff-Bindung photolytisch, unter Erzeugung von Methyl-Radikalen, homolytisch gespalten wurde.^[255] RIORDAN *et al.* nutzten 1994 zum ersten Mal Metall-Methyl-Komplexe in biologischen Systemen bei der Spaltung von DNA, wobei ebenfalls photolytisch Methyl-Radikale erzeugt wurden.^[256–258]

Motiviert durch die in der Literatur beschriebenen Beispiele entstand die Idee, Iridium-Komplexen mit mehreren unterschiedlichen und unabhängigen biologischen Funktionen zu entwickeln. Dazu wurde eine Auswahl von Iridium-Kinaseinhibitoren von ANJA KASTL (Abbildung 40a) auf ihre photoinduzierte Zytotoxizität gegen HeLa-Krebszellen getestet (Ab-

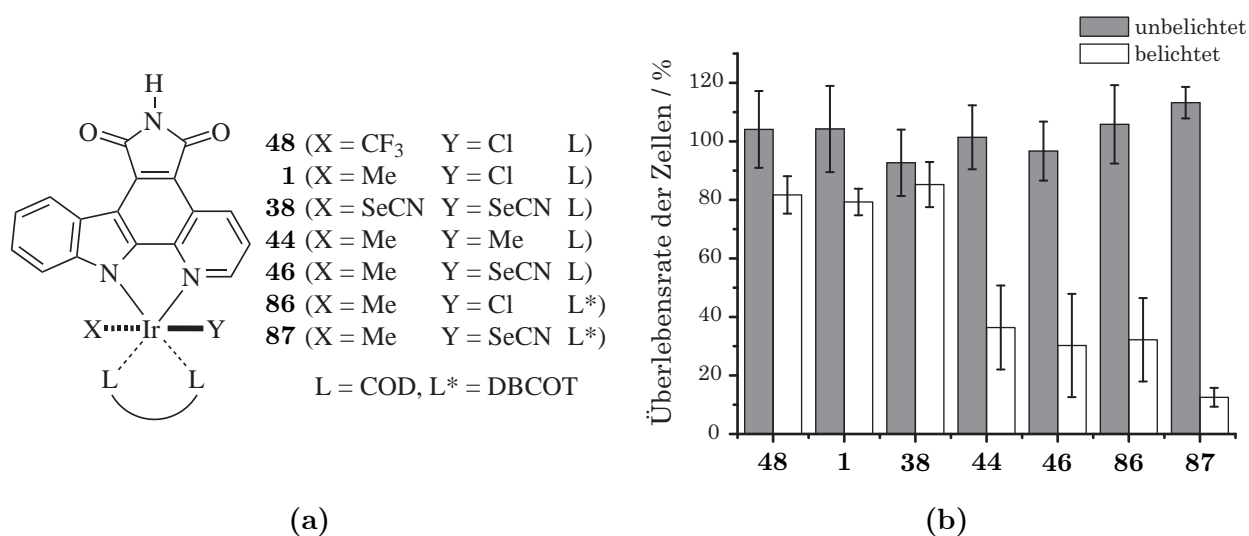


Abbildung 40 (b) Photoinduzierte Zytotoxizität einer Auswahl von Iridium-Kinaseinhibitoren in HeLa-Krebszellen. Die Komplexe (a) wurden bei einer Konzentration von 1 μ M verwendet und 15 min mit $\lambda \geq 330$ nm belichtet. Die Überlebensrate der HeLa-Zellen wurde mittels MTT-Test 24 h nach Zugabe der Komplexe bestimmt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung von 18 individuellen Messungen.^[18]

bildung 40b).^[18] Dazu wurden HeLa-Zellen für 1 h mit den Iridium-Komplexen inkubiert, bevor sie für 15 min mit $\lambda \geq 330$ nm belichtet wurden. 24 h nach Zugabe der Kinaseinhibitoren wurde die Zellviabilität/Überlebensrate der HeLa-Zellen mittels des etablierten MTT-Tests ermittelt. Die Komplexe **1**, **38** und **48** zeigten keinen signifikanten Effekt, genauso wie einige hier nicht gezeigte Ruthenium-Komplexe.^[18] Die Komplexe **44**, **46**, **86** und **87** dagegen zeigten einen deutlichen photozytotoxische Effekt, wobei der VEGFR-Inhibitor der zweiten Generation **87** die Überlebensrate der HeLa-Zellen bei einer Konzentration von $1 \mu\text{M}$ auf 12.5 % reduzierte. Das war eine spannende erste Beobachtung, da photozytotoxische Iridium-Komplexe unseres Wissens in der Literatur bisher völlig unbekannt waren.

Komplex **87** wurde für weiterführende Untersuchungen ausgewählt, da er den größten photozytotoxischen Effekt und die stärkste Diskriminierung zwischen der Licht- und der Dunkelreaktion zeigte. Für zukünftige therapeutische Anwendungen war nicht nur ein starker Effekt und Unterschied zwischen der „aktivierten Spezies“ und der „nicht-aktivierten Spezies“ entscheidend, sondern auch eine bathochrome Verschiebung der Anregungswellenlänge, da langwelliges Licht tiefer in organisches Gewebe eindringen kann.^[137] Das UV/Vis-Spektrum von Verbindung **87** in Abbildung 41a zeigte ein relativ schwaches Absorptionsmaximum bei ca. 520 nm. Bei dieser Bande handelt es sich aufgrund ihrer Lage wahrscheinlich um einen d–d-Übergang von den voll besetzten t_{2g} -Orbitalen in ein unbesetztes e_g -Orbital, der aufgrund der stark verzerrten oktaedrischen Struktur von Komplex **87** (vergleiche Abbildung 29) nur sehr schwach LAPORTE-verboten ist. Die Variation der Wellenlänge und Belichtungszeiten belegte eine Korrelation der Belichtungszeiten mit der Zytotoxizität von Komplex **87**, die erst bei Wellenlängen ≥ 505 nm langsam nachließ (Abbildung 41b). Ein optimaler Effekt konnte bei einer Wellenlänge ≥ 450 nm und 75 min Belichtung erzielt werden, wobei die Überlebensrate der HeLa-Zellen praktisch auf 0 % sank. Die EC_{50} -Kurven von Verbindung

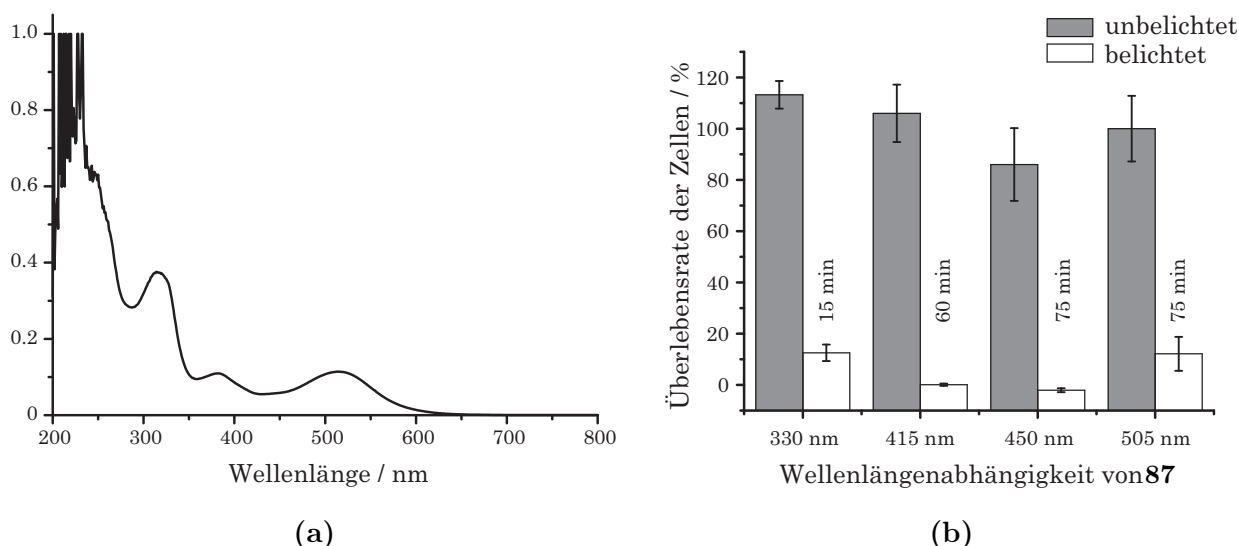


Abbildung 41 (a) UV/Vis-Spektrum von Komplex **87** mit einem Absorptionsmaximum bei ca. 520 nm, weshalb die Abhängigkeit der Zytotoxizität von der Wellenlänge untersucht wurde ((b)). Die Zytotoxizität von Komplex **87** ließ in Abhängigkeit von der Wellenlänge erst bei $\lambda > 450$ nm langsam nach. Experimentelle Details: 1 h nach Zugabe von **87** wurden die Zellen für 60 min belichtet. Die Zytotoxizität wurde 24 h nach Zugabe von **87** mittels MTT-Test bestimmt. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung von 18 Messungen.

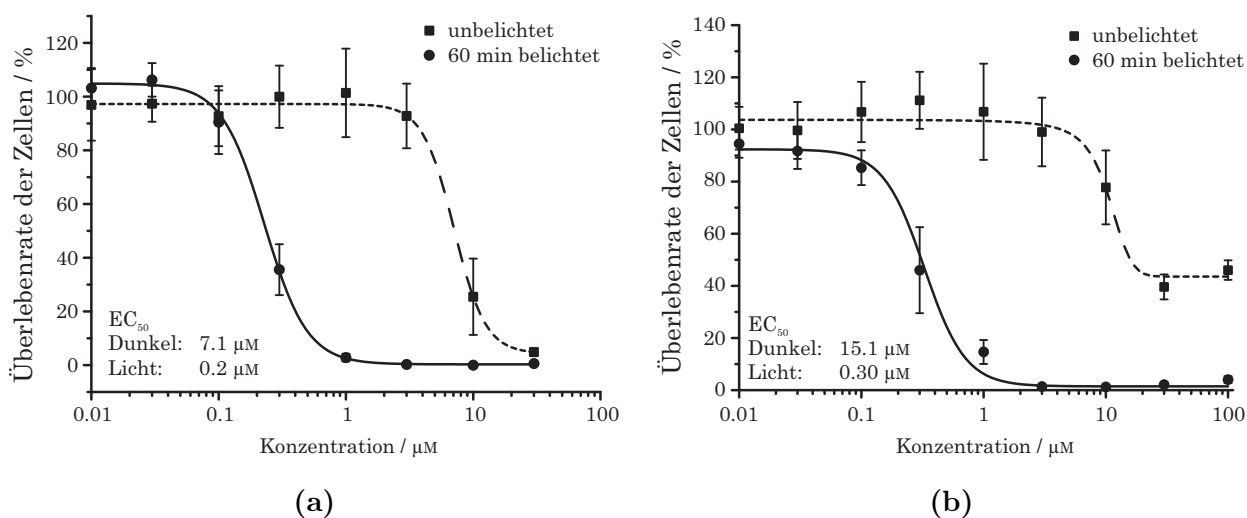


Abbildung 42 Konzentrationsabhängige Zytotoxizität von Verbindung **87** (a) in HeLa-Zellen mit einer ca. 35fachen Differenzierung zwischen der Licht- und der Dunkelreaktion und (b) in multi-resistenten HT29-Zellen mit einem ca. 50fachen Unterschied zwischen der Licht- und der Dunkelreaktion. Experimentelle Details: 1 h nach Zugabe von **87** wurden die Zellen für 60 min belichtet. Die Zytotoxizität wurde 24 h nach Zugabe von **87** mittels MTT-Test bestimmt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung von 18 Messungen.^[18]

87 in Abbildung 42 demonstrieren, dass sich die Überlebensrate der Zellen bei Zugabe von Komplex **87** und Belichtung mit $\lambda \geq 450$ nm für 60 min für HeLa-Zellen um den Faktor 34 verringerte (Abbildung 42a) und für multi-resistente HT29-Zellen sogar um den Faktor 50 (Abbildung 42b). Die erhöhte Aktivität der Effektor-Caspasen 3 und 7 wies darauf hin, dass die photoinduzierte Zytotoxizität über einen apoptotischen Weg verlief.^[18]

Um den Mechanismus der photoinduzierten Zytotoxizität besser zu verstehen wurde der primäre Schritt der Photoreaktion genauer untersucht. Die ursprüngliche Hypothese, dass die Metall-Kohlenstoff-Bindung homolytisch gespalten wurde,^[255–258] konnte weder auf chemischem noch auf biologischem Weg belegt werden. Der Versuch das entstehende Methyl-

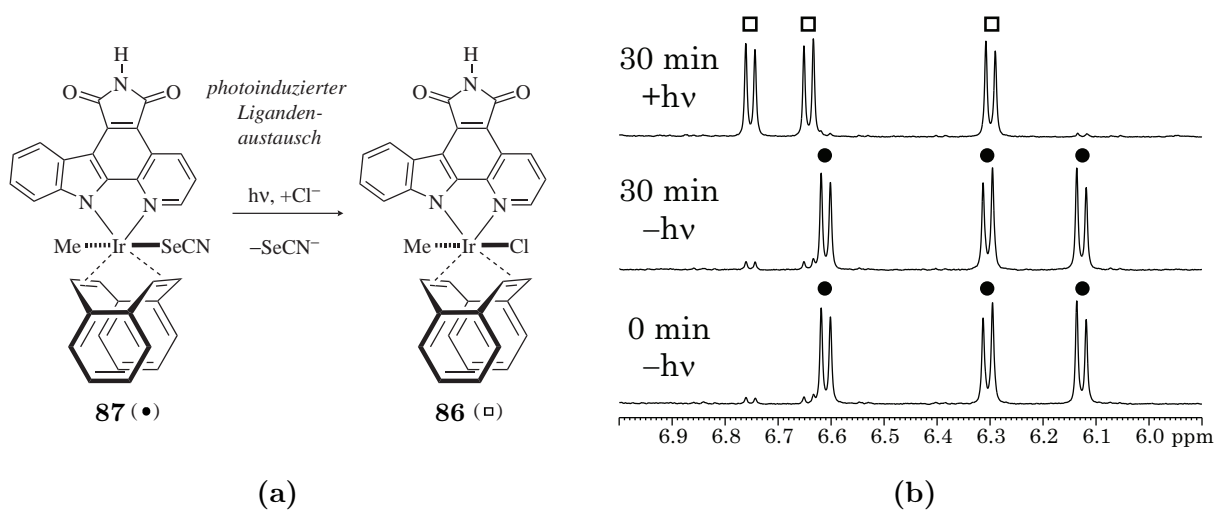


Abbildung 43 Photodinduzierter Ligandenaustausch von Komplex **87**. Eine 10 mM Lösung von **87** mit einem Überschuss TBACl (200 mM) in DMSO wurden für 30 min bei RT inkubiert. Anschließend wurde die Probe 30 min mit sichtbarem Licht ($\lambda \geq 450$ nm) belichtet, wobei Komplex **86** entstand. Die NMR-Spektren wurden direkt nach Zugabe von TBACl (unten), nach 30 min Inkubation (mitte) und nach 30 min Belichtung aufgenommen.^[18]

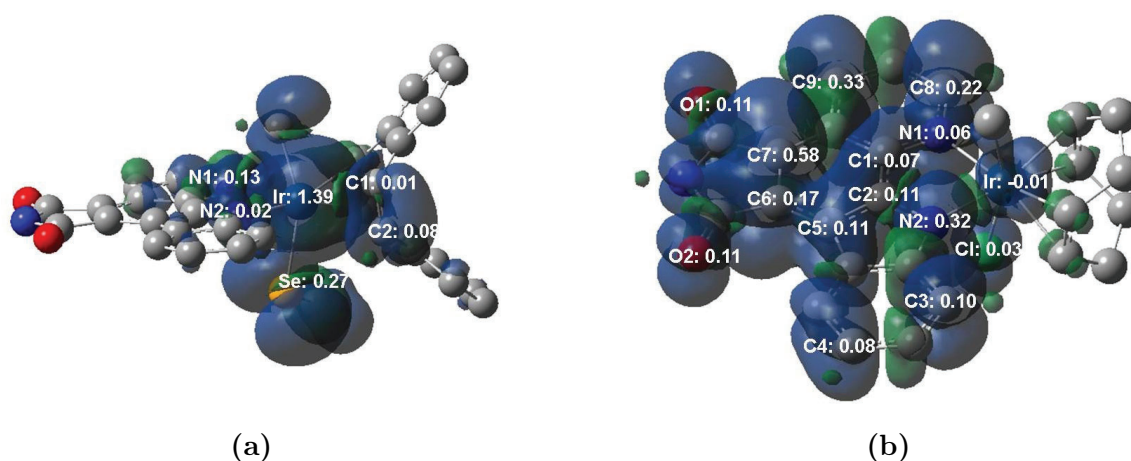


Abbildung 44 Graphische Darstellung der berechneten Spindichten des Triplet-Zustands von (a) Komplex **87** und (b) Komplex **1**. Während in Komplex **1** die Spindichte auf dem Pyridocarbazol-Liganden verteilt ist, ist die Spindichte in Komplex **87** stark auf das Iridiumatom zentriert. Die Berechnungen wurden auf (U)M05-2X/def2-SVP Niveau von MEHMET ALI CELIK durchgeführt, die angegebenen Werte repräsentieren ausgewählte MULLIKEN Spindichten.

Radikal mittels TEMPO abzufangen und methyliertes TEMPO zu isolieren war genauso wenig erfolgreich wie der Nachweis von oxidativem Stress in HeLa-Zellen mittels des Farbstoffs 6-Carboxy-2',7'-dichlorodihydrofluoresceindiacetat (*Invitrogen*), der üblicherweise zur Detektion von ROS eingesetzt wird.^[18] Stattdessen wurde beobachtet, dass der Selenocyanat-Ligand photolytisch von Komplex **87** dissoziierte. Der photoinduzierte Ligandenaustausch konnte in Gegenwart von Chlorid mittels ¹H-NMR bei der lichtinduzierten Reaktion von Komplex **87** zu Verbindung **86** nachgewiesen werden (Abbildung 43). Theoretische Berechnungen der Spindichten der Triplet-Zustände des Methylchloro-Komplexes **1** und des Methylselenocyanat-Komplexes **87** durch MEHMET ALI CELIK zeigten zusätzlich, dass im angeregten Triplet-Zustand bei Komplex **87** eine hohe Spindichte auf dem Iridiumatom konzentriert war (Abbildung 44a). Bei Komplex **1** dagegen war im angeregten Triplet-Zustand keine Spindichte auf dem Iridiumatom (Abbildung 44b). Die hohe Spindichte auf dem Iridiumatom in Komplex **87** im Triplet-Zustand in Kombination mit dem UV/Vis-Spektrum in Abbildung 41a sind starke Indizien für einen elektronischen Übergang von einem t_{2g} -Orbital in ein antibindendes e_g^* -Orbital.^[196] Dieser elektronische Übergang, zusammen mit dem sehr starken *trans*-Effekt des Methyl-Liganden, führte wahrscheinlich zum Bruch der Ir–Se-Bindung und damit zur Freisetzung des Selenocyanat-Liganden. Der freigesetzte Selenocyanat-Ligand selbst war jedoch nicht die Ursache für die photoinduzierte Zytotoxizität, da Kaliumselenocyanat mit Konzentrationen bis zu 10 μ M nicht nennenswert zytotoxisch war.^[18]

Diese Beobachtungen ließen vermuten, dass das entstehende Iridium-Kation, oder ein Photoprodukt aus einer Sekundärreaktion, für die photoinduzierte Zytotoxizität verantwortlich war. Um ein besseres Verständnis für die Aktivität von Komplex **87** zu erlangen wurden Derivate von **87** dargestellt und getestet (Abbildung 45). Die Methylierung des Imids in Komplex **89** hatte keinen Einfluss auf die photoinduzierte Zytotoxizität und war damit ein erstes Indiz, dass Proteinkinasen wahrscheinlich nicht für die photoinduzierte Zytotoxizität

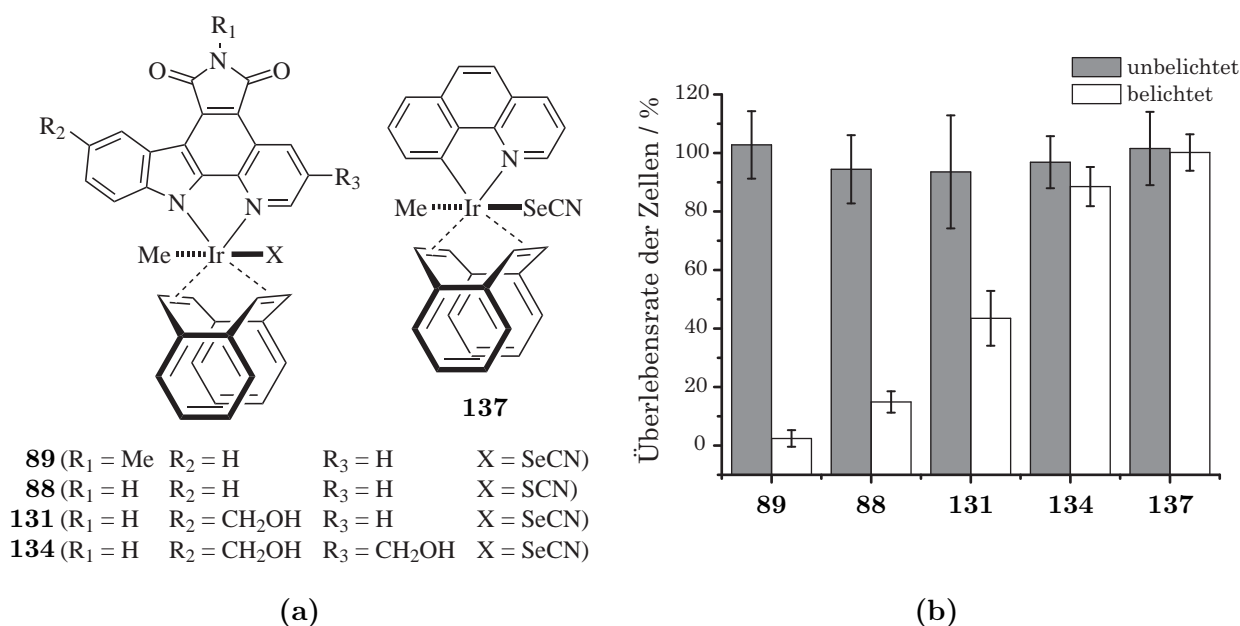


Abbildung 45 Die Derivatisierung von **87** zeigte, dass die Zytotoxizität in Hela-Zellen stark vom Pharmakophor-Liganden abhing und Modifizierungen an spezifischen Positionen teils keine (siehe Verbindung **89**) und teils erhebliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit von **87** hatten (siehe Verbindung **134**). Die Versuche wurden unter den in Abbildung 42 angegebenen Bedingungen durchgeführt, lediglich für Verbindung **137** wurde die Wellenlänge auf $\lambda \geq 330$ nm verändert, da **137** über 400 nm kein Absorptionsmaximum besaß.

verantwortlich waren. Die Methylthiocyanat-Verbindung **88** war etwas weniger aktiv, was möglicherweise auf seine geringere Stabilität zurückzuführen war. Überraschend war dagegen die signifikant geringere photoinduzierte Zytotoxizität der einfach modifizierten Verbindung **131** und die vernachlässigbare Aktivität der doppelt modifizierten Verbindung **134**. Bei Verbindung **131** konnte, aufgrund der schlechten Löslichkeit in Wasser, noch von einer verringerten Bioverfügbarkeit ausgegangen werden. Komplex **134** dagegen war in wässrigen Medien sehr gut löslich, so dass möglicherweise ein spezifisches molekulares Ziel in der Zelle durch die Modifizierungen nicht mehr adressiert werden konnte. Auch das Komplex-Derivat **137**, das einen 7,8-Benzochinolin-Liganden anstelle des Pyridocarbazol-Liganden besaß und analog zu Komplex **87** dargestellt werden konnte, war nicht mehr photozytotoxisch. Der 7,8-Benzochinolin-Ligand sorgte außerdem für eine hypsochrome Verschiebung des Absorptionsspektrum von **137**, so dass der Komplex nicht mehr intensiv rot, sondern blass gelb war. Gleichzeitig wurde die Stabilität von Komplex **137** erhöht, was einen photoinduzierten Ligandenaustausch wahrscheinlich verhinderte. Zur Überprüfung dieser Hypothese müssten jedoch weitere Experimente durchgeführt werden.

Fasst man die bisherigen Erkenntnisse der Struktur-Aktivitäts-Beziehung und die Experimente zur Photochemie zusammen (Abbildung 46), so erhält man zwar ein sehr differenziertes, aber unvollständiges Bild. Die Methyl-Gruppe am Iridium schien ein notwendiges Strukturelement für die photozytotoxische Aktivität zu sein. Der Selenocyanat-Ligand konnte gegen andere Liganden ausgetauscht werden, stellte jedoch scheinbar die optimale Mischung einer ausreichenden Komplexstabilität und einer guten Photolabilität dar. Der DBCOT-Ligand konnte durch COD ersetzt werden, erhöhte jedoch durch seine einzigartige elektronische

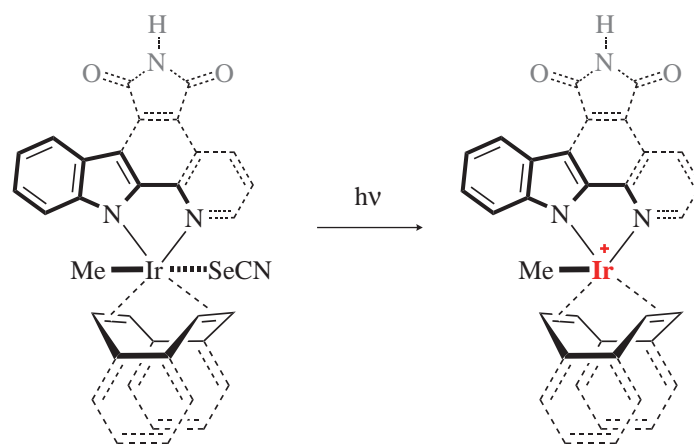


Abbildung 46 Darstellung einer möglichen Minimalstruktur mit photozytotoxischer Aktivität und des ersten photochemischen Schritts. Notwendige Strukturmerkmale sind fett dargestellt, unterstützende Strukturmerkmale gestrichelt. Für Erläuterungen siehe Text.

und/oder geometrische Struktur die Aktivität von **87**. Der Pyridocarbazol-Ligand modulierte das Absorptionsspektrum von **87** und sorgte für eine Verschiebung in den sichtbaren Bereich des Lichts. Ergänzende Experimente im Arbeitskreis deuteten jedoch möglicherweise darauf hin, dass für die photochemische Aktivität lediglich das Indol-Fragment zwingend erforderlich war.^[259] Die Modifizierungen des Pyridocarbazol-Liganden gaben einen ersten Hinweis, dass ein spezifisches molekulares Ziel in der Zelle adressiert werden könnte. Die methylierte Verbindung **89** und weiterführende Experimente (siehe Tabelle 3) ließen jedoch vermuten, dass es sich bei diesem molekularen Ziel nicht um eine Proteinkinase handelte. Der erste photochemische Schritt war möglicherweise die Anregung eines Elektrons des Iridiumatoms in ein antibindendes Orbital, was die Dissoziation des Selenocyanat-Liganden zur Folge hatte und ein Iridium-Kation erzeugte (Abbildung 46).

Einen ersten Erklärungsansatz für die photoinduzierte Zytotoxizität lieferte die ¹H-NMR-Studie in Abbildung 47. In Analogie zu den Ligandenaustauschreaktionen in Abbildung 43 wurden Komplex **137** und Guanosin gemischt und 30 min inkubiert, bevor die Probe für 30 min mit $\lambda \geq 450$ nm belichtet wurde (Abbildung 47a). Zwischen den einzelnen Schritte

Tabelle 3 In zwei individuellen Messreihen wurde mittels Kinase-Assay der Effekt der Lichtreaktion auf die Flt4-Inhibition untersucht. Weder bei konstanter Konzentration von Komplex **87** und variabler Belichtungsdauer, noch bei konstanter Belichtungsdauer und verschiedenen Konzentrationen von **87** wurde eine signifikante Veränderung der Flt4-Aktivität beobachtet. Präinkubierte Proben wurden nach Zugabe des Inhibitors vor der Belichtung 30 min inkubiert (Standard), „direkte Proben“ wurde sofort nach Zugabe von **87** belichtet. Die Belichtung verringerte insgesamt die Aktivität von Flt4, wie an den Werten die in cpm angegeben wurden deutlich wurde.

Konzentration (87) = 30 nM			Belichtung = 30 min		
Belichtung (min)	Aktivität (%)		Konzentration (87) (nM)	Aktivität (%)	
	präinkubiert	direkt		belichtet	unbelichtet
0	59	59	0	3000 cpm	4590 cpm
15	75	71	10	65	76
30	59	53	30	59	59
45	59	47	300	11	6

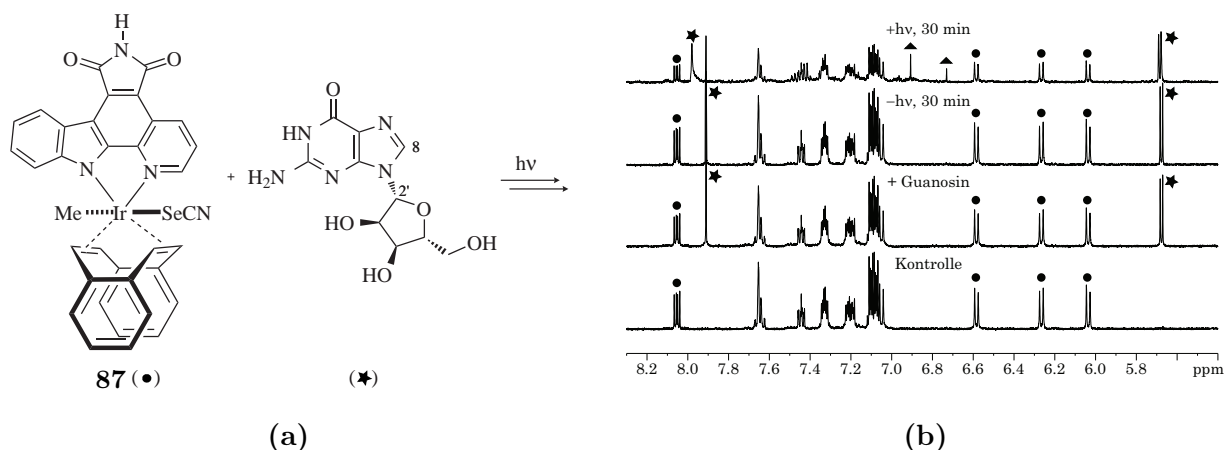


Abbildung 47 (a) Bei der Reaktion von Komplex **87** (5 mM) mit Guanosin (5 mM) in $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ 9:1 wurde mittels ^1H -NMR (b) nach Belichtung hauptsächlich eine Veränderung des Guanosins beobachtet. Die mit ● gekennzeichneten Signale gehören zu Komplex **87**, mit ★ markierte Signale gehören zu Guanosin und mit ▲ markierte Signale möglicherweise zu einem Guanosin-Iridium-Komplex.^[50,260,261]

wurden jeweils ^1H -NMR aufgenommen, die in Abbildung 47b abgebildet sind. Zum Vergleich wurde ein Kontroll-Spektrum aufgenommen, dass Komplex **87** als Reinsubstanz zeigte. Weder direkt nach der Zugabe von Guanosin, noch nach 30 min inkubieren wurde eine Veränderung von **87** oder Guanosin beobachtet. Nach Belichtung mit $\lambda \geq 450 \text{ nm}$ wies das ^1H -NMR-Spektrum dagegen erhebliche Veränderungen auf. Am auffälligsten war die Veränderung der Guanosin-Signale, die nach Belichtung bei 7.98 ppm anstelle von 7.91 ppm und 5.68 ppm anstelle von 5.67 ppm lagen (H8 und H2' von Guanosin). Die Signale von Komplex **87** waren zum größten Teil unverändert, jedoch war ihre Intensität leicht verringert und es wurden zusätzliche Signale beobachtet, die zu einem neuen Iridium-Komplex gehören könnten. Ein Vergleich mit in der Literatur bekannten Iridium-DNA-Komplexen lieferten erste Indizien, dass es sich um einen intermediär gebildeten Iridium-Guanosin-Komplex handeln könnte.^[50,260,261] Dieser Iridium-Guanosin-Komplex war möglicherweise ein Zwischenprodukt bei der quantitativen Umwandlung von Guanosin die während der Belichtung beobachtet wurde (Abbildung 47b). Da Guanosin und Komplex **87** in äquimolaren Mengen eingesetzt wurden und photochemische Reaktionen von DNA-Basen mit DNA-Basen hauptsächlich für Pyrimidine beschrieben wurden,^[262,263] könnte möglicherweise eine durch **87** katalysierte Umwandlung von Guanosin stattfinden. Dabei würde in einem ersten photochemischen Schritt der Selenocyanat-Ligand von Komplex **87** abgespalten. Guanosin würde die freie Koordinationsstelle besetzen und das Iridium-Guanosin-Zwischenprodukt bilden, bevor in einem zweiten photochemischen Schritt das beobachtete modifizierte Guanosin-Derivat freigesetzt würde. Diese Hypothese könnte durch Wiederholung des Experiments im größeren Maßstab und Isolierung des Guanosin-Derivats und möglicherweise sogar des neu gebildeten Iridium-Komplexes gestützt werden, was im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht mehr durchgeführt werden konnte.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die Photozytotoxizität könnte die Bildung von Singulett-Sauerstoff sein, die bei Belichtung von Komplex **87** in weiterführenden Arbeiten von KA-

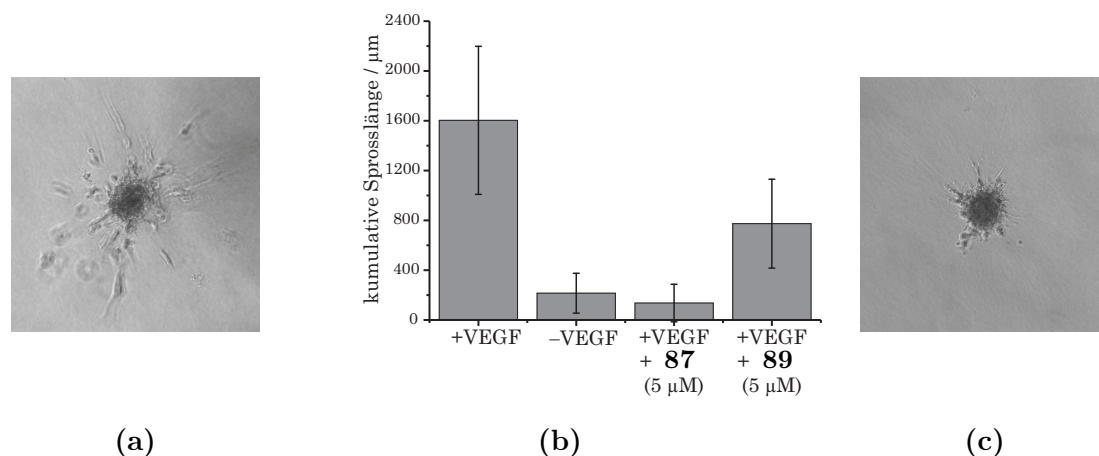


Abbildung 48 3D-Angiogenese-Assay mit Komplex **87** und Verbindung **89**. In Kollagen eingebettete Endothelzellspheroide (je 400–500 Zellen) wurden mit VEGF (25 ng mL⁻¹) behandelt und nach 48 h das Wachstum neuer Zellsprosse mittels Mikroskop analysiert. Die kumulative Sprosslänge wurde qualitativ für den Verlauf der Angiogenese herangezogen. (a) Repräsentatives Phasenkontrastbild eines mit VEGF behandelten Spheroids, (b) durchschnittliche kumulative Sprosslänge zufälliger mit VEGF (25 ng mL⁻¹) behandelter Spheroids und (c) Phasenkontrastbild eines mit VEGF und Komplex **87** behandelten Spheroids.^[18]

THRIN WÄHLER nachgewiesen wurde.^[264,265] Auch Singulett-Sauerstoff könnte Guanosin schädigen und die Veränderungen in Abbildung 47b hervorrufen,^[266] erklärt aber nicht weshalb z.B. Komplex **134** keine Photozytotoxizität mehr zeigte.

Da die photochemische Aktivität von **87** auf zellulärer Ebene nachgewiesen werden konnte, sollte auch die Inhibition der Proteinkinase Flt4 in einem zellulären Assay überprüft werden. Dazu wurden die Studien zu Iridium-Komplex **87** durch einen 3D-Angiogenese-Assay vervollständigt. In Kollagen eingebettete Endothelzellspheroide wurden mit VEGF behandelt, wobei ein starkes Wachstum neuer Zellsprosse beobachtet werden konnte (Abbildung 48a).^[18] In Gegenwart von VEGFR-Inhibitor **87** wurde das Wachstum neuer Zellsprosse dagegen nahezu vollständig unterdrückt (Abbildung 48c). Dieser Effekt wurde besonders bei der Auswertung der kumulativen Sprosslänge deutlich, bei der bei Zugabe von **87** und VEGF die kumulative Sprosslänge sogar kürzer war als bei einer Kontrollreaktion ohne Zugabe von VEGF (Abbildung 48b). Als zusätzliche Kontrolle wurde in Analogie zu den Zebrafisch-Experimenten in Unterabschnitt 3.1.1 Verbindung **89** mit methyliertem Imid eingesetzt. Die kumulative Sprosslänge war dabei wieder deutlich länger, was auf eine eine signifikant schlechte Inhibition der VEGFR-Kinasen hindeutete.

Zusammenfassend wurde in diesem Projekt das weltweit erste Beispiel für einen Iridium-Komplex mit photoinduzierter Zytotoxizität entwickelt. Die Anregungswellenlänge war im sichtbaren Bereich des Lichts, was für den therapeutischen Einsatz von Vorteil ist, und die Zytotoxizität von **87** folgte dem geordneten Zelltod, der Apoptose. Gleichzeitig konnte ein zweiter Licht-unabhängiger Effekt, nämlich die Inhibition der VEGFR-Kinasen, nachgewiesen und durch einen 3D-Angiogenese-Assay visualisiert werden. Diese zweifache und vollständig komplementäre antikrebs Aktivität in einer einzigen Verbindung wird möglicherweise in Zukunft zu neuen Wirkstoffen mit neuartigen antitumor Eigenschaften führen.^[18]

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Modulation biologischer Prozesse durch metallorganische und Koordinationsverbindungen hat seit den Pionierarbeiten von DWYER *et al.*, KÖPF und KÖPF-MAIER und besonders der Entdeckung von Cisplatin 1978 durch B. ROSENBERG ein enormes Interesse in der Forschungsgemeinschaft geweckt.^[5–9,11–15] Dieser neue Aspekt der anorganischen Chemie, die Bioanorganik, hat sich über die letzten Jahre rasant weiterentwickelt und zu einer Vielzahl neuer Verbindungen mit einzigartigen biologischen Eigenschaften geführt.^[21,253,267] Die zentralen Themen der Bioanorganik sind die strukturelle Komplexität und die ungewöhnliche Reaktivität von Metallkomplexen.^[268] Diese beiden Motive wurden auch in der vorliegenden Arbeit behandelt und sogar miteinander kombiniert (Abschnitt 3.1 und Abschnitt 3.2).

4.1. Organoiridium-Kinaseinhibitoren

Die erste Generation

Ausgehend von den synthetischen Methoden, die ich in meiner Diplomarbeit etabliert habe (Schema 2), wurde im ersten Projekt der weltweit erste Organoiridium-Enzyminhibitor entwickelt.^[19,25] Das molekulare Ziel war die Proteinkinase VEGFR3/Flt4, die in einem Screening von Leitstruktur **1** durch die Firma *Millipore* gefunden wurde. Der Fokus lag dabei auf den axialen Liganden, die durch oxidative Additionen und anschließende Ligandenaustauschreaktionen eingeführt wurden (Unterabschnitt 3.1.1). In einer Struktur-Aktivitäts-Beziehung wurde aus einer kleinen Bibliothek von Iridium(III)-Komplexen Verbindung **37** (Abbildung 49a) mit einem IC₅₀-Wert von 123 ± 14 nM als potentester Inhibitor mit guter Selektivität identifiziert (Abbildung 26).

Der C–H-aktivierte isostrukturelle Komplex **49** mit einem *remote py-NHC*-Derivat des Pyridocarbazol-Liganden (Abbildung 49a) besaß eine vollständig neue elektronische Struktur und war deutlich stabiler als Komplex **37**. Die veränderte Polarität und der zwitterionische Charakter führten jedoch zu einer deutlichen Verminderung der Aktivität gegenüber Flt4.

In einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe um C. BAGOWSKI wurde Komplex **37** erfolgreich auf seine biologische Aktivität getestet. In einem *in vivo* Angiogenese-Assay in Zebrafischembryonen und einem Tumor-Xenotransplantations-Angiogenese-Assay konnte gezeigt werden, dass Kinaseinhibitor **37** bei einer Konzentration von 5 µM bzw. sogar 1 µM effektiv die Ausbildung neuer Blutgefäße unterdrückte (Abbildung 49b). Die am Maleimid methylierte Kontrollverbindung **36** mit einem IC₅₀-Wert von 1520 ± 280 nM gegen Flt4 war *in vivo*

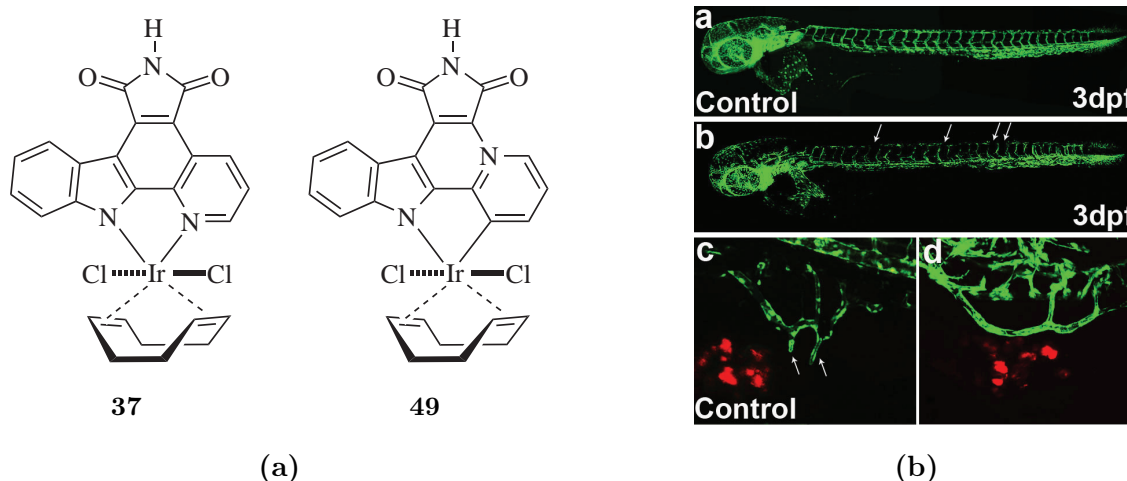


Abbildung 49 (a) Weltweit erster Organoiridium-Enzyminhibitor **37** gegen die Proteinkinase Flt4 und isostruktureller *remote py-NHC*-Komplex **49**. (b) Angiogenese-Assay und Tumor-Xenotransplantations-Angiogenese-Assay mit Inhibitor **37** in Zebrafischembryonen.^[25]

dagegen inaktiv, was ein starkes Indiz für die Inhibierung der VEGFR-Proteinkinasen durch Inhibitor **37** darstellte.^[25]

Die zweite Generation

Bei der zweiten Generation von Flt4-Inhibitoren wurden Komplexe mit COD-Derivaten dargestellt. Das Ziel war einerseits eine verbesserte Stabilität der Komplexe zu erzielen und andererseits die Potenz und Selektivität weiter zu steigern. Eine zusätzliche Herausforderung war die Nutzung symmetrischer oder teilsymmetrischer Olefinliganden um die Bildung von Stereoisomeren so weit wie möglich einzuschränken. Komplex **67** mit dem etwas schlankeren NBD-Ligand zeigte einen leicht schlechteren IC_{50} -Wert als **37**. Die Dichloro-Komplexe mit dem größeren teilsymmetrischen MBCOT- und dem noch größeren symmetrischen DBCOT-Liganden waren nicht stabil, weshalb die axialen Liganden angepasst werden mussten. Insbesondere der DBCOT-Ligand überzeugte durch seine Symmetrie, die einzigartige Geometrie und elektronische Situation (für Details siehe Unterabschnitt 3.1.2).^[235] Komplex **87** war in Gegenwart von Ascorbinsäure und β -Mercaptoethanol stabil und mit einem IC_{50} -Wert von 42 ± 2 nM dreimal potenter gegen Flt4 als Inhibitor **37**. Noch beeindruckender war die durch den DBCOT-Liganden generierte Selektivität gegenüber 215 menschlichen Wildtyp-Proteinkinasen, die in Abbildung 50a dargestellt ist. Lediglich zwölf der 215 Kinasen zeigten bei einer Konzentration von 300 nM **87** eine Restaktivität < 50 %.^[26] Das Bindungsmodell von Inhibitor **87** in VEGFR2/KDR (PDB Code 3CJG) in Abbildung 50b ließ erahnen, dass die außerordentliche Selektivität auf der speziellen Geometrie von **87** beruhte. Zusätzlich wurde in theoretischen Berechnungen von MEHMET ALI CELIK die elektrostatische Potentialoberfläche von **87** berechnet und mit der Potentialoberfläche der VEGFR-Kinasen verglichen, die beide größtenteils neutral waren (Abbildung 35).

Insgesamt konnten durch die Struktur-Aktivitäts-Beziehung des Olefin-Liganden und Anpassung der Axialliganden die Komplexstabilität, die Potenz gegenüber Flt4 und die Selektivität

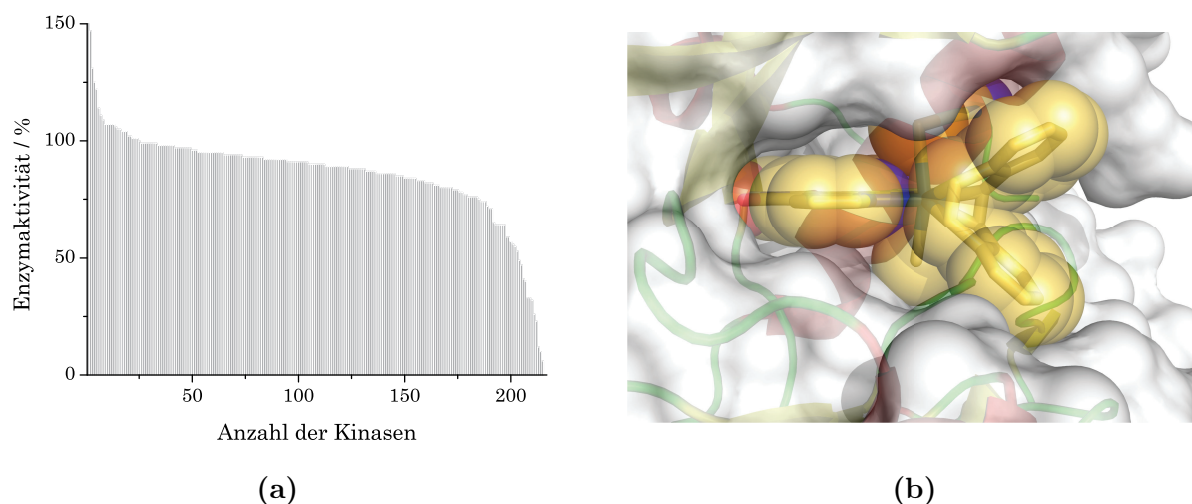


Abbildung 50 (a) Das Selektivitätsprofil von DBCOT-Komplex **87** gegen 215 menschliche Wildtyp-Proteinkinasen zeigte einen nahezu exponentiellen Verlauf. (b) Bindungsmodell von **87** in KDR (PDB Code 3CJG).

erheblich verbessert werden. Kinaseinhibitor **87** bildete damit eine gute Basis für die Optimierung des Pyridocarbazol-Liganden.

Die dritte Generation

Für die finale Struktur-Aktivitäts-Beziehung des Pyridocarbazol-Liganden wurden zunächst literaturbekannte VEGFR-Inhibitoren analysiert und publizierte Cokristallstrukturen von den VEGFRs überlagert, aus denen die Inhibitoren extrahiert wurden. Im Anschluss wurden spezifische Positionen und funktionelle Gruppen identifiziert die besonders effektiv zur Steigerung der Potenz und Selektivität von Inhibitor **87** beitragen könnten (siehe Abbildung 38).^[239,240] Die Derivatisierung des Indols des Pyridocarbazols lieferte Komplex **131** der mit einem IC_{50} -Wert von 6.0 ± 0.9 nM den potentesten Flt4-Inhibitor dieser Arbeit darstellte (Abbildung 51). Durch die Modifizierung des Pyridins des Pyridocarbazol-Liganden

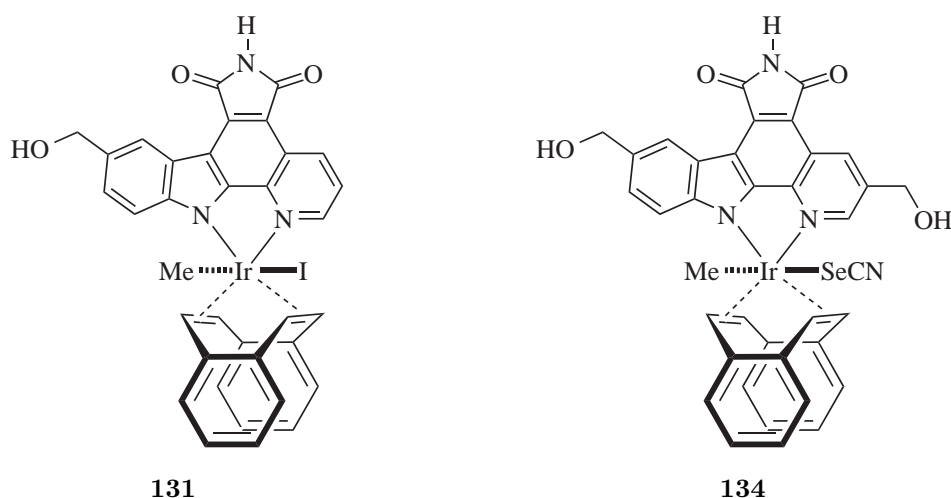


Abbildung 51 Inhibitoren mit modifizierten Pyridocarbazolen. Komplex **131** war mit 6.00 ± 0.9 nM der potenteste Flt4-Inhibitor, Verbindung **134** überzeugte jedoch ebenfalls mit einem sehr guten IC_{50} -Wert von 14.7 ± 2.7 nM und deutlich besserer Wasserlöslichkeit und Selektivität.

wurde schließlich der finale Inhibitor **134** erhalten (Abbildung 51). Der IC_{50} -Wert von **134** war mit 14.7 ± 2.7 nM zwar etwas schlechter, die im Vergleich zu **131** sehr gute Wasserlöslichkeit und herausragende Selektivität gegenüber den anderen VEGFR-Isoformen (11fache Selektivität gegen Flt1) und Pim1 (19fach) wogen diesen Nachteil jedoch wieder auf.

Fazit

Ausgehend von Staurosporin als Breitband-Kinaseinhibitor wurde über drei iterative Zyklen ein außerordentlich selektiver Flt4-Inhibitor entwickelt (Abbildung 52). Der Inhibitor der ersten Generation **37** war dabei nicht nur der weltweit erste Organoiridium-Enzyminhibitor, sondern konnte auch erfolgreich *in vivo* in Zebrafischembryonen in zwei unterschiedlichen Angiogenese-Assays eingesetzt werden. Der Inhibitor der zweiten Generation **87** war ca. dreifach potenter als **37** und zeigte außerdem ein erheblich verbessertes Selektivitätsprofil. Auch

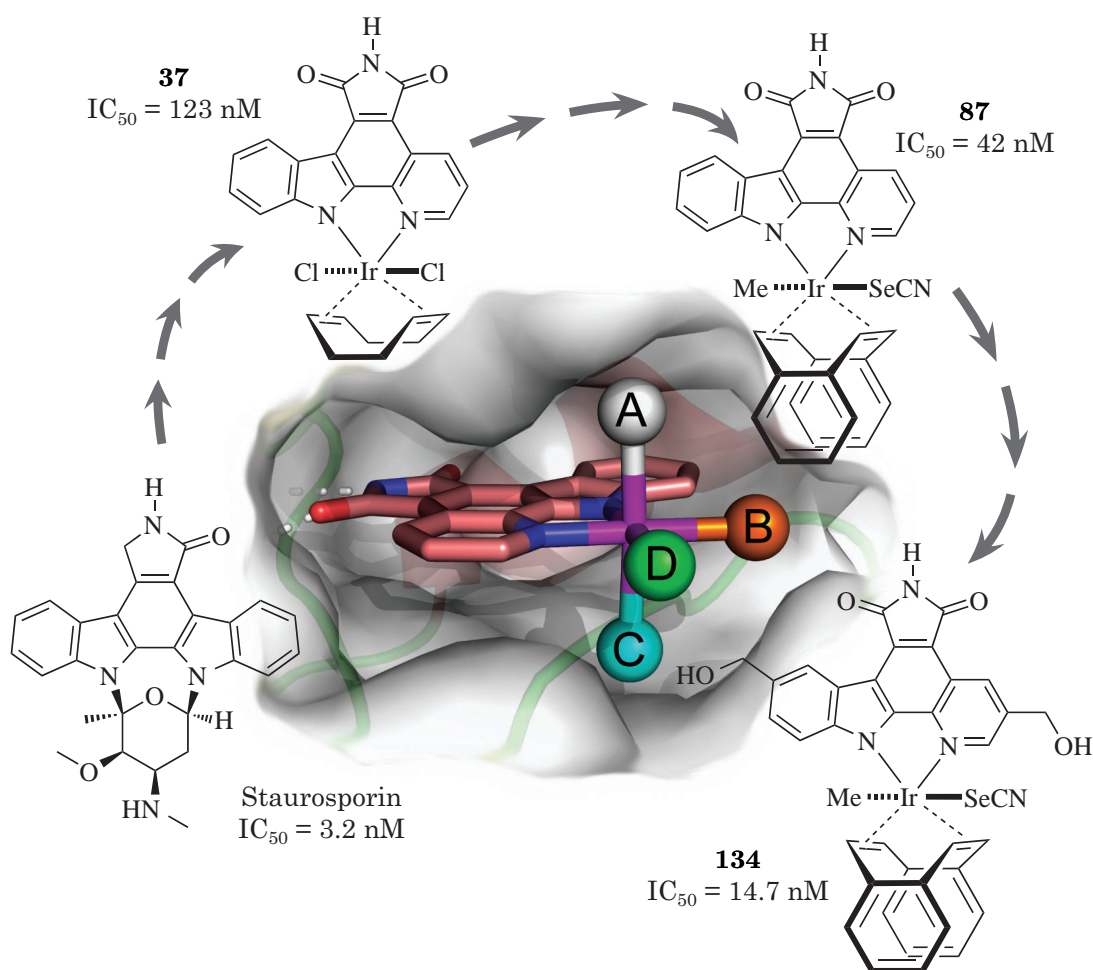


Abbildung 52 Schematische Darstellung der Entwicklungsstufen eines hoch selektiven Flt4-Inhibitors. Ausgehend von Staurosporin wurde der weltweit erste Organoiridium-Enzyminhibitor **37** entwickelt. Durch Modifizierung des COD-Liganden und Anpassung der Axialliganden wurde Komplex **87** erhalten, der nicht nur potenter, sondern auch erheblich selektiver war als **37**. Durch Derivatisierung des Pyridocarbazol-Ligand zu Komplex **134** konnte noch einmal die Potenz, die Selektivität und auch die Löslichkeit in wässrigen Medien verbessert werden.^[25–27]

die Stabilität gegenüber reduktiven Umgebungen wie wässrigen Lösungen von Ascorbinsäure und β -Mercaptoethanol konnten gesteigert werden. Der Inhibitor der dritten Generation **134** besaß als racemisches Gemisch einen IC_{50} -Wert von 14.7 ± 2.7 nM und zeigte zum ersten Mal eine signifikante Diskriminierung zwischen den VEGFR-Isoformen und eine gute Selektivität gegenüber Pim1. Die Löslichkeit in wässrigen Medien konnte erheblich gesteigert werden, weshalb **134** dem noch potenteren Inhibitor **131** vorgezogen wurde. Eine Cokristallstruktur von Inhibitor **134** in Flt1 konnte leider nicht erhalten werden.

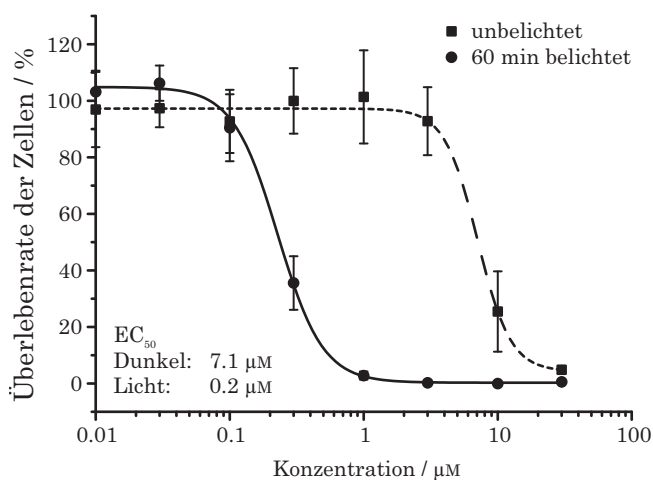
Ausblick

Neben den üblichen Verbesserungsmöglichkeiten, z.B. durch Optimierung der Pyridocarbazolseitenketten oder Derivatisierung des DBCOT-Liganden, wäre mittelfristig vor allem unter Ausnutzung der beiden Cysteine in der ATP-Bindungstasche der VEGFR-Kinasen (C917 und C1043 in KDR, PDB Code 3CJG) die Entwicklung eines kovalenten oder koordinativen Inhibitors interessant. Wie in Abbildung 36 bereits gezeigt, sollte besonders C1043 geeignet sein, um z.B. einen Liganden mit einer 2-Iodacetyl- oder Acryloyl-Funktion in der Koordinationssphäre eines Iridium-Komplexes nukleophil anzugreifen. Die Orientierung und der Abstand von C1043 z.B. zu den Selenocyanat-Liganden in Komplex **87** und **134** sollten dabei nahezu ideal sein.

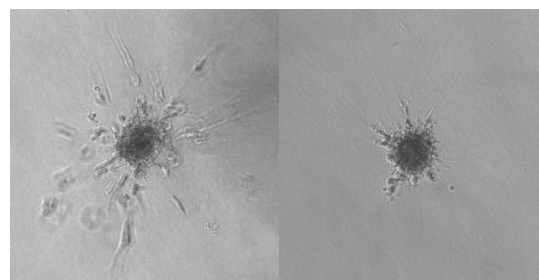
Ein außerordentlich ambitioniertes langfristiges Ziel wäre die Nutzung der oxidativen Addition kombiniert mit dem noch zu entwickelnden kovalenten oder koordinativen Inhibitor. Dabei würde ein zu Komplex **122** ähnlicher Iridium(I)-Komplex eine Grundaffinität z.B. zu KDR gewährleisten und ein geeignetes Cosubstrat in der Zelle oxidativ an den Iridium(I)-Komplex addieren. In einem zweiten Schritt würde der *in situ* erzeugte Iridium(III)-Komplex einen der oxidativ addierten Liganden in einer Art reduktiver Eliminierung auf C1043 übertragen. Die Affinität des zurückgebildeten Iridium(I)-Komplexes zur Kinase müsste verringert sein, so dass der Komplex die ATP-Bindungsstelle verlassen würde, was zu einem katalytischen Inhibitor führen könnte.

4.2. Photoinduzierte Zytotoxizität

Das zweite Projekt dieser Arbeit wurde in enger Zusammenarbeit mit ANJA KASTL durchgeführt, die den Großteil der biologischen Experimente durchgeführt hat. Der Kinaseinhibitor der zweiten Generation **87** wurde in einem breit angelegten Screening als stark photozytotoxische Verbindung identifiziert. Experimente zur Wellenlängenabhängigkeit und Belichtungszeiten zeigten, dass Komplex **87** bei einer Konzentration von $1 \mu\text{M}$, einer Wellenlänge von ≥ 450 nm und 60 min Belichtung seine maximale Wirkung entfalten konnte. Konzentrationsabhängige Messungen der photoinduzierten Zytotoxizität lieferten in HeLa-Zellen einen EC_{50} -Wert von $0.20 \mu\text{M}$, der damit ca. 35fach niedriger lag als ohne Belichtung (Abbildung 53a). Die erhöhte Aktivität der Effektor-Caspasen 3 und 7 ließen auf einen programmierten



(a)



(b)

Abbildung 53 (a) Konzentrationsabhängige photoinduzierte Zytotoxizität von Komplex **87** bei 60 min Belichtung mit $\lambda \geq 450$ nm im Vergleich zur regulären Zytotoxizität ohne Belichtung. (b) Ergebnisse des 3D-Angiogenese-Assays. Links: mit Kontrollsubstanz **89** konnte die Ausbildung neuer Zellsprosse beobachtet werden. Rechts: mit VEGFR-Inhibitor **87** wurde die Ausbildung neuer Zellsprosse nahezu vollständig unterdrückt.^[18]

Zelltod (Apoptose) schließen.

Bei der Untersuchung des ersten photochemischen Schritts wurde die photoinduzierte Dissoziation des Selenocyanat-Liganden nachgewiesen (Abbildung 43b). Experimente mit Derivaten von **87** ließen vermuten, dass ein spezifisches molekulares Ziel in der Zelle adressiert wurde, das jedoch keine Proteinkinase war. Die Aufklärung des Mechanismus der photoinduzierten Zytotoxizität konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr abgeschlossen werden. Erste Versuche deuteten möglicherweise auf eine Beteiligung von DNA und/oder Singulett-Sauerstoff hin.

Zum Abschluss wurde die Fähigkeit von Komplex **87** die VEGFR-Kinasen zu inhibieren mittels 3D-Angiogenese-Assay überprüft, was überzeugend gelang. Ohne Zugabe von Inhibitor **87**, oder bei Zugabe der am Imid methylierten Kontrollsubstanz **89** bildeten sich aus Endothelzellsphäroiden neue Zellsprosse, deren Wachstum bei Zugabe von **87** nahezu vollständig unterdrückt werden konnte (Abbildung 53b).

Fazit

Mit Verbindung **87** wurde der weltweit erste photozytotoxische Iridium-Komplex entwickelt, der einen beeindruckenden EC_{50} -Wert von $0.20 \mu\text{M}$ in HeLa-Zellen zeigte und damit deutlich effektiver war als z.B. literaturbekannte Platin-Komplexe.^[152] Zusätzlich konnte unabhängig davon die Aktivität von **87** in einem 3D-Angiogenese-Assay nachgewiesen werden, was **87** zu einem einzigartigen bifunktionalen Wirkstoff mit zwei vollständig unabhängigen Wirkmechanismen machte.

Ausblick

Der wichtigste Aspekt wäre die Aufklärung des Mechanismus der photoinduzierten Zytotoxizität um einerseits den Nutzen von Komplex **87** für klinische Anwendungen abschätzen zu können und andererseits seine Wirksamkeit gegebenenfalls noch zu erhöhen. Die Verschiebung der Anregungswellenlänge zu größeren Wellenlängen wäre ebenfalls ein erstrebenswertes Ziel um Gewebe tiefer penetrieren zu können. Abschließend sollten die photoinduzierte Zytotoxizität und die Antiangiogenese-Eigenschaften von **87** in einem *in vivo*-Modell zusammen angewendet werden um mögliche synergistische Effekte beobachten zu können. Ideal wäre dafür z.B. ein Tumor-Xenotransplantations-Angiogenese-Assay in Zebrafischembryonen ähnlich zu Abbildung 28c–d.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften und -techniken

Reaktionen wurden in der Regel unter Inertgasatmosphäre bei Raumtemperatur (20 °C) nach modifizierten Literaturvorschriften durchgeführt, für wasser- und/oder sauerstoffempfindliche Reaktionen wurde die SCHLENK-Technik angewendet. Sämtliche **Lösungsmittel** wurden durch Destillation gereinigt, für Reaktionen unter Inertgasatmosphäre wurden nach Standardverfahren absolutierte Lösungsmittel verwendet.^[269] Das Entfernen von Lösungsmitteln aus Reaktionen zu Iridium(III)-Komplexen erfolgte in der Regel bei 30 °C unter vermindertem Druck. MeI wurde mit gesättigten wässrigen Lösungen von Na₂S₂O₃ und NaHCO₃ gewaschen und durch Destillation gereinigt. Alle weiteren kommerziell erhältlichen **Reagenzien** wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die **Reaktionskontrolle** erfolgte mittels DC mit DC-Fertigfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma *Merck* bzw. *Fluka*, der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion unter UV-Licht der Wellenlängen 254 nm und 366 nm oder mittels optischer Kontrolle. Die Trennung und Reinigung aller Produkte erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Korngröße 40–63 µm) der Firma *Merck* als stationäre Phase unter Normalatmosphäre.

5.2. Spektroskopische und analytische Methoden

NMR-Spektren wurden im jeweils angegebenen Lösungsmittel auf einem *Bruker Avance 300* (300 MHz), *Bruker DRX 400* (400 MHz), *Bruker DRX 500* (500 MHz) oder einem *Bruker Avance 500* (500 MHz) unter Standardbedingungen aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm auf der δ -Skala angegeben. Als interner Standard für ¹H-NMR-Spektren diente das Signal der Restprotonen des verwendeten Lösungsmittels (CDCl₃: δ = 7.26 ppm, CD₂Cl₂: δ = 5.32 ppm, Aceton-*d*₆: δ = 2.05 ppm, MeCN-*d*₃: δ = 1.94 ppm und DMSO-*d*₆: δ = 2.50 ppm). Die ¹³C-NMR-Spektren wurden breitbandentkoppelt aufgenommen und auf das deuteriumgekoppelte Lösungsmittelsignal kalibriert (CDCl₃: δ = 77.16 ppm, CD₂Cl₂: δ = 53.84 ppm, Aceton-*d*₆: δ = 29.84 ppm, MeCN-*d*₃: δ = 1.32 ppm und DMSO-*d*₆: δ = 39.52 ppm).^[270] Für die weiteren Heterokernexperimente wurden folgende externe Standards verwendet: Me¹⁵NO₂ für ¹⁵N-NMR, C₆H₅F für ¹⁹F-NMR, H₃PO₄ für ³¹P-NMR und Me₂Se für ⁷⁷Se-NMR. Aufgelöste Multipletts wurden nach 1. Ordnung analysiert, wobei

die Kopplungskonstanten den ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -Spektren entnommen wurden. Multiplizitäten: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett. Bei nicht aufgelösten Multipletts erfolgte die Angabe der chemischen Verschiebung als Bereich. Die Kopplungskonstanten (J) wurden in Hz angegeben. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm *topspin* (Version 3.0) der Firma *BrukerBiospin*. Für in dieser Arbeit neu dargestellte Verbindungen wurde, soweit wie möglich, eine Zuordnung der Signale vorgenommen. Für literaturbekannte Verbindungen wurde auf die entsprechende Literaturstelle verwiesen. Die Messungen am *Bruker DRX 400*, *Bruker DRX 500* und *Bruker Avance 500* wurden von KLAUS PÜTZER oder GERD HÄDE durchgeführt, die Messungen am *Bruker Avance 300* erfolgten in Automation.

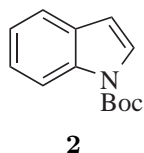
IR-Spektren wurden mit einem *Bruker Alpha ATR-FTIR IFS 200* Interferometer aufgenommen, die Lage der Absorptionsbanden ist in $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben.

Die Aufnahme der **Massenspektren** erfolgte durch Dr. UWE LINNE, JAN BAMBERGER oder NATALIA FRITZLER mit einem *Varian CH7* (EI), einem *Finnigan TSQ 700* (ESI) bzw. einem *Finnigan MAT 95S* (HR-MS-APCI und HR-MS-ESI) in der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben, die Werte beziehen sich auf die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit. Die Isotopenmuster stehen im Einklang mit den berechneten natürlichen Isotopenverteilungen. Für die Aufnahme der EI-Spektren betrug die Ionisierungsenergie 70 eV.

Kristallstrukturanalysen: Einkristall-Röntgenstrukturmessungen wurden am IPDS-II der Firma *Stoe* durch die Service-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg durch Dr. KLAUS HARMS oder RADOSTAN RIEDEL durchgeführt. Bei Aufnahmen wurde ein Standardgraphitmonochromator (Mo-K α -Strahlung, $\lambda = 71.1$ pm) eingesetzt. Die Lösung und Verfeinerung der Strukturen erfolgte durch Dr. KLAUS HARMS, wobei die Programme *SIR2004* und *SHELXL-97* verwendet wurden. Angaben zu den Kristallstrukturanalysen befinden sich im kristallographischen Anhang. Für die Abbildungen der Molekülstrukturen wurde das Programm *Diamond* (Version 3.1) verwendet.

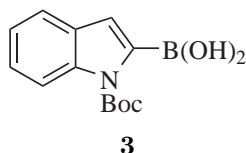
5.3. Synthese von Liganden und Vorläuferkomplexen

Verbindung 2 [201]



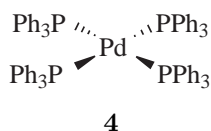
4.00 g (34.2 mmol) Indol wurden in 25 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden langsam 7.83 g (35.9 mmol) Boc_2O und 4.38 g (35.9 mmol) DMAP zugegeben, wobei die Lösung erstarrte. Der entstandene Feststoff wurde unter behutsamen Erwärmen und starker Gasentwicklung wieder in Lösung gebracht und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt, durch Zugabe von 20 mL Salzsäure (1 M) beendet und weitere 5 min gerührt. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit 3×20 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 9:1), wobei 7.23 g (33.3 mmol, 97 %) geschütztes Indol **2** als farbloses, klares Öl erhalten wurden. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 6.57 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 9H). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 149.9, 135.3, 130.7, 126.0, 124.3, 122.7, 121.0, 115.3, 107.4, 83.7, 28.3 (3C).

Verbindung 3 [201]



6.54 g (30.1 mmol) geschütztes Indol **2** wurden über Nacht im FV getrocknet, in 50 mL THF gelöst und mit 10.4 mL (45.2 mmol) $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und über 45 min mit 22.6 mL (45.2 mmol) LDA (2 M in THF) versetzt. Nach 1 h wurden vorsichtig 50 mL Salzsäure (2 M) zugegeben, weitere 10 min bei 0 °C und anschließend 15 min bei RT gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit 3×50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, wobei 10.3 g (30.0 mmol, 99 %) Borsäure **3** als gelbbraunes, hochviskoses Öl erhalten wurden. Borsäure **3** wurde ohne zusätzliche Reinigung sofort weiter umgesetzt.

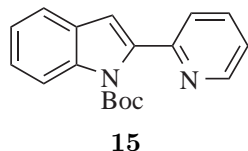
Verbindung 4 [271]



2.00 g (11.3 mmol) PdCl_2 und 14.8 g (56.4 mmol) PPh_3 wurden vorgelegt und im FV getrocknet. Die Mischung wurde in 70 mL DMSO suspendiert und auf 150 °C erhitzt, bis der Feststoff vollständig gelöst war. Nach weiteren 15 min wurden vorsichtig 2.2 mL (45.1 mmol) Hydrazin zugetropft

(Gasentwicklung). Das Ölbad wurde entfernt und die Reaktionslösung bis zur Niederschlagsbildung rasch abgekühlt. Nach langsamen vollständigem Abkühlen auf RT wurde der Feststoff unter Inertgasatmosphäre filtriert und mit EtOH und Et₂O gewaschen. Trocknen im FV ergaben 11.6 g (10.0 mmol, 89 %) [Pd(PPh₃)₄] **4** als gelben kristallinen Feststoff.

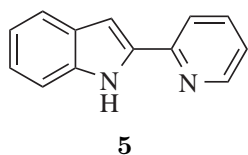
Verbindung 15 ^[201]



a) 7.86 g (30.1 mmol) Borsäure **3**, 7.98 g (75.3 mmol) Na₂CO₃ und 3.48 g (3.01 mmol) [Pd(PPh₃)₄] **4** wurden vorgelegt und in 150 mL DME/H₂O 4:1 gelöst. Nach Zugabe von 2.7 mL (28.6 mmol) 2-Brompyridin wurde die Lösung 16 h auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde die orange Reaktionslösung auf RT abgekühlt, mit 100 mL Wasser verdünnt und mit 3 × 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt und es wurden 7.98 g (27.1 mmol, 90 %) geschütztes Pyridylindol **15** als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

b) Eine Suspension aus 3.00 g (9.28 mmol) BF₃K-Salz **138**, 2.71 g (25.5 mmol) Na₂CO₃ und 1.07 g (928 μmol) [Pd(PPh₃)₄] **4** in 44 mL DME/H₂O 7:2 wurde 15 min mit Stickstoff gespült und nach Zugabe von 0.8 mL (8.82 mmol) 2-Brompyridin 16 h auf 85 °C erhitzt. Die erhaltene orange Suspension wurde auf RT abgekühlt, mit 75 mL Wasser verdünnt und mit 3 × 75 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt, wobei 2.63 g (8.94 mmol, 96 %) geschütztes Pyridylindol **15** als gelbes, hochviskoses Öl erhalten wurden. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.69–8.67 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.29–7.24 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 1.34 (s, 9H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.5, 150.1, 149.1, 139.5, 137.9, 136.1, 129.0, 125.0, 123.4, 123.0, 122.3, 121.1, 115.2, 111.1, 83.5, 27.7 (3C).

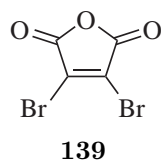
Verbindung 5 ^[201]



7.98 g (27.1 mmol) geschütztes Pyridylindol **15** wurden in CH₂Cl₂ gelöst, an Silicagel adsorbiert und über Nacht im FV auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde mit EtOAc über Kieselgur filtriert und das Filtrat konzentriert. Nach Reinigung mittels SC (Hexan/EtOAc 6:1) wurden 4.41 g (22.7 mmol, 84 %) entschütztes Pyridylindol **5** als gelblicher Feststoff erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.69 (s, 1H), 8.58 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68–7.65 (m,

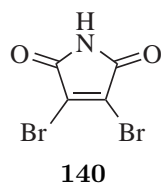
1H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.25–7.09 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.6, 149.3, 136.8, 129.3, 123.3, 122.1, 121.3, 120.3, 120.1, 120.0, 111.5, 100.8, 100.7$.

Verbindung 139 ^[202]



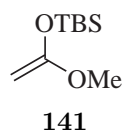
20.0 g (204 mmol) Maleinsäureanhydrid, 416 mg (3.15 mmol) AlCl_3 und 21.0 mL (410 mmol) Br_2 wurden für 18 h auf 130°C erhitzt. Das Rohprodukt wurde aus 35 mL Toluol/EtOAc 6:1 umkristallisiert und das Präzipitat mit 3×20 mL Hexan gewaschen, wobei 41.9 g (163 mmol, 80 %) bromiertes Maleinsäureanhydrid **139** als weißer Feststoff erhalten wurden. ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.5$ (2C), 131.3 (2C).

Verbindung 140 ^[202]

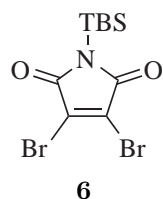


10.0 g (39.1 mmol) Anhydrid **139** und 4.52 g (58.6 mmol) NH_4OAc wurden in 125 mL Essigsäure 16 h auf 130°C erhitzt. Die Essigsäure wurde unter vermindertem Druck mit Hilfe von Coevaporation mittels Toluol vollständig entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc 3:1) ergaben 6.58 g (25.8 mmol, 66 %) bromiertes Maleimid **140** als beigen Feststoff. ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.67$ (s, 1H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 165.1$ (2C), 129.7 (2C).

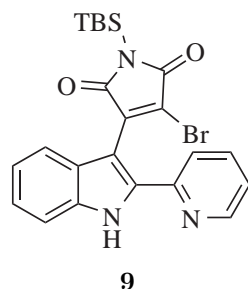
Verbindung 141 ^[203]



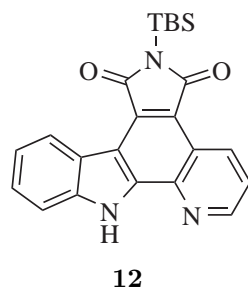
33 mL (66.0 mmol) LDA (2 M in THF) wurden in 67 mL THF gelöst und auf -78°C gekühlt. 5.3 mL (66.5 mmol) Ethansäuremethylester wurden innerhalb von 15 min zugetropft und 30 min bei -78°C gerührt. Dann wurden zunächst 12 mL (99.6 mmol) DMPU und danach langsam eine Lösung von 10.0 g (66.0 mmol) TBSCl in 16 mL THF zugegeben und zunächst 60 min bei -78°C und dann 90 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 400 mL Hexan aufgenommen, mit jeweils 100 mL Wasser, CuSO_4 -Lösung und gesättigter Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Reinigung mittels Kugelrohrdestillation (FV, 44°C) ergaben 11.3 g (60.0 mmol, 91 %) Verbindung **141** als farbloses, klares Öl. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.54$ (s, 3H), 3.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 6H). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.5, 60.3, 55.1, 25.7$ (3C), 18.2, -4.6 (2C).

Verbindung 6 [201,203]

2.13 g (8.36 mmol) Maleimid **140** wurden in MeCN gelöst, mit 2.0 mL (9.16 mmol) TBS-Methoxyethen **141** versetzt und 5 h auf 85 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt an Silicagel adsorbiert. Nach Reinigung mittels SC (Hexan/Et₂O 10:1) wurden 3.02 g (8.19 mmol, 98 %) geschütztes Maleimid **6** als weißer kristalliner Feststoff erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (s, 9H), 0.45 (s, 6H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (2C), 131.7 (2C), 26.2 (3C), 19.0, −4.5 (2C).

Verbindung 9 [200,201]

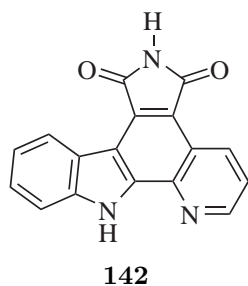
3.30 g (16.9 mmol) Pyridylindol **5** wurden in 40 mL THF gelöst, die Lösung auf −15 °C gekühlt und über 30 min mit 50.9 mL (50.9 mmol) LiHMDS (1 M in THF) versetzt. Nach 45 min Rühren bei −15 °C wurde die Reaktionslösung mit 6.89 g (18.7 mmol) in 30 mL THF gelöstem geschützten Maleimid **6** versetzt. Nach 30 min wurde langsam auf RT erwärmt und weitere 14 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 400 mL Salzsäure (10%ig) beendet, anschließend mit 3 × 200 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 6:1 → 3:2) gereinigt, wobei 6.07 g (12.6 mmol, 74 %) Monobromid **9** als intensiv oranger Feststoff erhalten wurden. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.96 (s, 1H), 8.65–8.62 (m, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 2H), 7.24–7.18 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.49 (s, 6H).

Verbindung 12 [200,201]

2.00 g (4.15 mmol) Monobromid **9** wurden in 900 mL Toluol suspendiert und 90 min mit einer Eiseniodid dotierten Quecksilber-Hochdruck UV-Lampe bestrahlt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC (Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt, wobei 1.35 g (3.40 mmol, 82 %) Pyridocarbazol **12** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.31 (s, 1H), 9.44 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 9.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.62–7.54 (m, 2H), 7.47–7.42 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.64 (s, 6H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 175.6, 174.2, 150.7, 140.2, 139.7, 138.5, 134.5, 130.8, 127.5, 125.7, 123.1, 122.5, 122.0, 121.9, 120.9, 115.3,

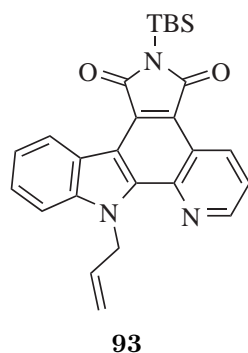
111.6, 26.6 (3C), 19.3, –3.8 (2C). HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{23}H_{24}N_3O_2Si$ $[M+H]^+$: 402.1632, gefunden: 402.1632.

Verbindung 142^[198]



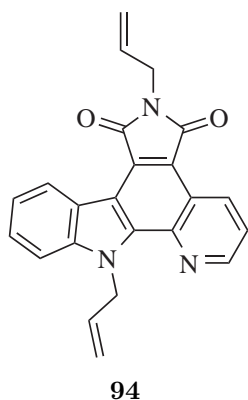
30.0 mg (74.7 μ mol) Pyridocarbazol **12** wurden in 5 mL CH_2Cl_2 /MeCN 1:1 gelöst und mit 112 μ L (112 μ mol) TBAF (1 M in THF) versetzt. Nach 5 min wurde das Rohprodukt durch Zugabe von 1 mL Salzsäure (2 M) ausgefällt, filtriert, mit 3 mL EtOAc gewaschen und getrocknet, wobei 19.5 mg (67.9 μ mol, 91 %) Pyridocarbazol **142** als gelber Feststoff erhalten wurden.

Verbindung 93^[272]



100 mg (249 μ mol) Pyridocarbazol **12** und 108 μ L (1.25 mmol) Allylbromid wurden in 5 mL DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. 10.9 mg (274 μ mol) NaH (60 Gew.-% in Mineralöl) wurden zugegeben und die Lösung wurde innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen, die wässrige Phase mit 10 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit jeweils 10 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 19:1) gereinigt, wobei 73.2 mg (166 μ mol, 67 %) Pyridocarbazol **93** als gelber Feststoff erhalten wurden. R_f = 0.57 (Hexan/EtOAc 4:1). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.43 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.99 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63–7.54 (m, 3H, CH_{ar}), 7.48–7.42 (m, 1H, CH_{ar}), 6.21–6.08 (m, 1H, NCH_2CH), 6.00–5.99 (m, 2H, NCH_2), 5.09 (dd, J = 10.3, 1.3 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 4.92 (dd, J = 17.1, 1.3 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 1.08 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.65 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.5 (CO), 174.5 (CO), 149.7, 141.4, 140.2, 138.2, 133.8, 133.8, 130.3, 127.2, 125.7, 122.7, 122.1, 121.8, 121.4, 120.3, 116.5, 115.9, 110.2, 48.2 (NCH_2), 26.6 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 19.3 (SiC_q), –3.8 (2C, $Si(CH_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2928, 2857, 1748, 1688, 1598, 1485, 1402, 1343, 1306, 1285, 1251, 1174, 1073, 913, 825, 744. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{26}H_{28}N_3O_2Si$ $[M+H]^+$: 442.1945, gefunden: 442.1944.

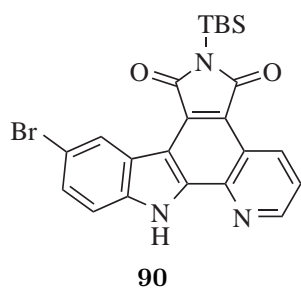
Verbindung 94 [272]



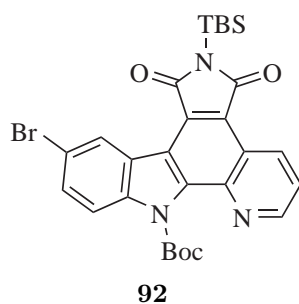
30.0 mg (74.7 μ mol) Pyridocarbazol **12** und 32.3 μ L (374 μ mol) Allylbromid wurden in 2 mL DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. 3.3 mg (82.2 μ mol) NaH (60 Gew.-% in Mineralöl) wurden zugegeben und die Lösung wurde 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen und die wässrige Phase mit 10 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit jeweils 10 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt, wobei 21.9 mg (49.6 μ mol, 66 %) Pyridocarbazol **94** als gelber Feststoff erhalten wurden. R_f =

0.54 (Hexan/EtOAc 4:1). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.31 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62–7.51 (m, 3H, CH_{ar}), 7.46–7.41 (m, 1H, CH_{ar}), 6.19–5.95 (m, 2H, $(\text{NCH}_2\text{CH})_2$), 5.92–5.91 (m, 2H, NCH_2), 5.35 (dd, J = 17.1, 1.1 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 5.25 (dd, J = 10.2, 1.0 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 5.09 (dd, J = 10.3, 1.1 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 4.93 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 4.38–4.36 (m, 1H, NCH_2). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 169.5 (CO), 168.8 (CO), 149.7, 141.5, 139.6, 138.1, 133.7, 133.4, 132.4, 127.9, 127.4, 125.5, 122.7, 122.2, 121.9, 121.2, 117.9, 117.6, 116.6, 116.2, 110.2, 48.2 (NCH_2), 40.1 (NCH_2). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3075, 2927, 2854, 1757, 1699, 1470, 1432, 1403, 1381, 1337, 1240, 925, 745. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 390.1213, gefunden: 190.1214.

Verbindung 90 [201]

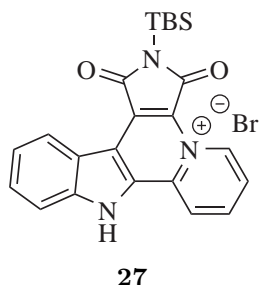


20.0 mg (49.8 μ mol) Pyridocarbazol **12** und 8.9 mg (49.8 μ mol) NBS wurden in 3 mL $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1:1 gelöst und 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc 5:1) ergab 21.8 mg (45.4 μ mol, 91 %) Pyridocarbazol **90** als gelben Feststoff. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.50 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.65 (s, 6H).

Verbindung 92 ^[201]

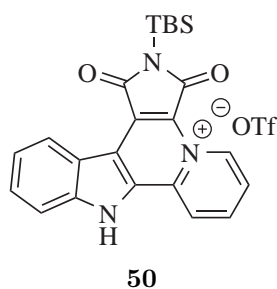
327 mg (680 μ mol) Pyridocarbazol **90** und 235 mg (1.70 mmol) K_2CO_3 wurden in 50 mL THF gelöst, mit 390 μ L (1.70 mmol) Boc_2O und 83.0 mg (680 μ mol) DMAP versetzt und 14 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1) ergab 209 mg (360 μ mol, 53 %) Pyridocarbazol **92** als gelben Feststoff. R_f = 0.59 (Hexan/EtOAc 3:1). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.38 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.99 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.67 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.61 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 1.63 (s, 9H, $CO_2C(CH_3)_3$), 1.06 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.65 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.9 (CO), 173.6 (CO), 150.5 (NCO_2), 150.3, 139.7, 139.2, 139.0, 133.8, 131.2, 129.5, 128.0, 124.6, 124.2, 123.1, 122.8, 117.4, 116.6, 114.0, 85.5, 27.8 (3C, CO_2C), 26.6 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 19.2 (SiC_q), -3.9 (2C, $Si(CH_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2930, 2858, 1745, 1694, 1251, 1457, 1368, 1311, 1291, 1276, 1149, 1082, 1056, 907, 827, 732. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{28}H_{30}BrN_3NaO_4Si$ [$M+Na^+$]: 602.1081, gefunden: 602.1099.

Verbindung 27



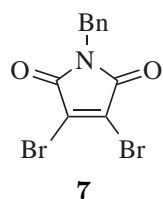
500 mg (1.04 mmol) Monobromid **9** wurden in 60 mL MeCN gelöst und 90 min auf 80 °C erhitzt. Die leuchtend gelbe Suspension wurde filtriert und das Präzipitat mit 30 mL Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 398 mg (825 μ mol, 79 %) *iso*-Pyridocarbazol **27** als leuchtend gelber Feststoff erhalten. 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 13.37 (d, J = 565.7 Hz, 1H, NH), 10.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.75–8.69 (m, 1H, CH_{ar}), 8.35 (dt, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.89–7.84 (m, 1H, CH_{ar}), 7.66–7.60 (m, 1H, CH_{ar}), 0.84 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), -0.04 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). ^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 166.1 (CO), 164.9 (CO), 142.2, 138.1, 134.7, 133.4, 132.8, 131.0, 124.9, 124.6, 124.5, 124.3, 123.5, 122.6, 119.2, 116.4, 113.5, 25.8 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 17.8 (SiC_q), -3.2 (2C, $Si(CH_3)_2$). HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{23}H_{24}N_3O_2Si$ [$M-Br^-$]: 402.1632, gefunden: 402.1630.

Verbindung 50



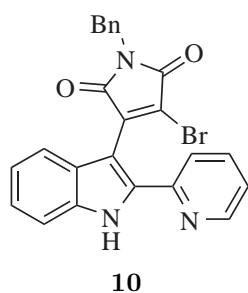
84.0 mg (124 μ mol) *iso*-Pyridocarbazol **27** und 533 mg (2.07 mmol) AgOTf wurden in 100 mL THF suspendiert und 3 h bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wurde filtriert, das Filtrat auf ca. 50% seines ursprünglichen Volumens eingeeengt und *iso*-Pyridocarbazol **50** mit 100 mL Hexan ausgefällt. Die Suspension wurde zentrifugiert und im FV getrocknet, wobei 228 mg (414 μ mol, 99 %) *iso*-Pyridocarbazol **50** als intensiv gelber Feststoff erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 14.24 (s, 1H, NH), 12.39 (s, 1H, CH_{ar}), 10.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.73–8.69 (m, 1H, CH_{ar}), 8.35 (dt, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.85 (dt, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 166.0 (CO), 164.9 (CO), 142.1, 138.2, 134.7, 133.4, 132.8, 131.0, 124.9, 124.6, 124.5 (CF_3), 124.3, 123.6, 122.5, 119.2, 119.1, 116.4, 113.5, 25.8 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 17.8 (SiC_q), -3.2 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6): δ = -79.8 (s, 3F). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3483, 3111, 1705, 1566, 1473, 1364, 1256, 1226, 1074, 1031, 859, 847, 829, 772, 683, 639. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M-OSO}_2\text{CF}_3$]: 402.1632, gefunden: 402.1633.

Verbindung 7 [204]



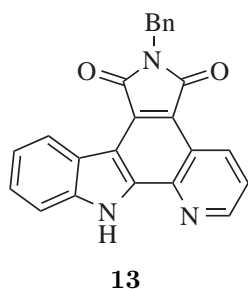
3.00 g (11.8 mmol) 2,3-Dibrommaleimid **140** und 1.79 g (12.9 mmol) K_2CO_3 wurden in 25 mL Aceton gelöst, mit 1.5 mL (12.9 mmol) Benzylbromid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 50 mL Wasser beendet und anschließend mit 3×50 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc 19:1 \rightarrow 9:1) wurden 3.17 g (9.18 mmol, 78 %) des geschützten Maleimids **7** als weißer kristalliner Feststoff erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.39–7.29 (m, 5H), 4.75 (s, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.6 (2C), 135.2, 129.5 (2C), 128.9 (2C), 128.8, 128.3 (2C), 43.2.

Verbindung 10 [200,201]



2.86 g (14.7 mmol) Pyridylindol **5** wurden in 35 mL THF gelöst, die Lösung auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und über 30 min mit 44.2 mL (44.2 mmol) LiHMDS (1 M in THF) versetzt. Nach 45 min Rühren wurde die Reaktionslösung mit 5.59 g (16.2 mmol) in 35 mL THF gelöstem geschützten Maleimid **7** versetzt. Nach 30 min wurde langsam auf RT erwärmt und weitere 14 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 400 mL Salzsäure (10%ig) beendet, die Lösung mit $3 \times 200\text{ mL}$ EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt, wobei 3.43 g (7.48 mmol, 51 %) Monobromid **10** als intensiv oranger Feststoff erhalten wurden. Durch die eingeschränkte Rotation der Benzyl-Schutzgruppe wurde ein zusätzliches NMR-Signal für den Benzylkohlenstoff erhalten. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.10$ (s, 1H), 8.55–8.52 (m, 1H), 7.55–7.48 (m, 2H), 7.45–7.33 (m, 7H), 7.31–7.14 (m, 3H), 4.82 (s, 2H). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.9, 161.0, 149.4, 149.3, 140.0, 136.8, 136.5, 136.2, 135.8, 128.8$ (2C), 128.7 (2C), 128.0, 127.1, 124.2, 122.8, 122.4, 121.3, 121.2, 121.0, 111.9, 108.5, 42.7, 42.5.

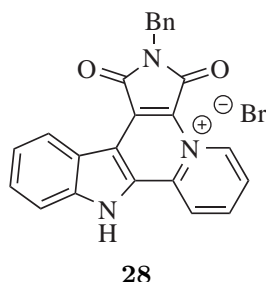
Verbindung 13 [200,201]



300 mg (650 μmol) Monobromid **10** wurden in 900 mL Toluol suspendiert und 90 min mit einer Eiseniodid dotierten Quecksilber-Hochdruck UV-Lampe bestrahlt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC (Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt, wobei 198 mg (524 μmol , 80 %) Pyridocarbazol **13** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.13$ (s, 1H), 9.34 (dd, $J = 8.5, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 9.03 (dd, $J = 7.9, 0.7\text{ Hz}$, 1H), 8.97 (dd, $J = 4.3, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.64–7.54 (m, 5H), 7.46–7.28 (m, 4H), 4.97 (s, 2H).

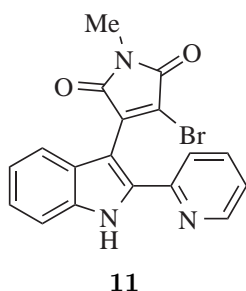
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.9, 169.0, 150.8, 140.2, 139.7, 137.0, 134.0, 130.7, 128.9$ (2C), 128.7 (2C), 127.9, 127.8, 125.5, 123.2, 122.2, 122.0 (2C), 111.7, 41.7, drei Kohlenstoffe fehlen. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 400.1056, gefunden: 400.1044.

Verbindung 28



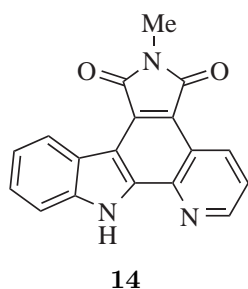
1.00 g (2.20 mmol) Monobromid **10** wurde in 80 mL MeCN suspendiert und 1 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die gelbe Suspension filtriert, das Präzipitat mit Et₂O gewaschen und am FV getrocknet, wodurch 960 mg (2.09 mmol, 95 %) *iso*-Pyridocarbazol **28** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 14.39 (s, 1H, NH), 10.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.38 (dt, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.93–7.89 (m, 1H, CH_{ar}), 7.67 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.03 (s, 2H, NCH₂Ph). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.9 (CO), 163.4 (CO), 142.3, 138.3, 135.8, 134.9, 133.5, 132.7, 131.2, 128.7 (2C, C_{Ph}), 127.8, 127.7 (2C, C_{Ph}), 124.9, 124.7, 124.1, 123.7, 123.7, 122.6, 119.2, 116.4, 113.7, 41.6 (NCH₂Ph). HR-MS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₄H₁₆N₃O₂ [M–Br[–]]: 378.1237, gefunden: 378.1235.

Verbindung 11 [200,201]



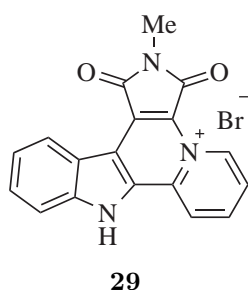
1.00 g (5.07 mmol) Pyridylindol **5** wurde in 20 mL THF gelöst, die Lösung auf –15 °C gekühlt und über 30 min mit 15.5 mL (15.5 mmol) LiHMDS (1 M in THF) versetzt. Nach 45 min Rühren wurde die Reaktionslösung mit 1.50 g (5.58 mmol) in 5 mL THF gelöstem geschützten Maleimid **8**^[199] versetzt. Nach 30 min wurde langsam auf RT erwärmt und weitere 14 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 200 mL Salzsäure (10%ig) beendet, anschließend mit 3 × 200 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 4:1 → 2:3) gereinigt und es wurden 1.30 g (3.40 mmol, 67 %) Monobromid **11** als intensiv oranger Feststoff erhalten. Monobromid **11** wurde ohne Charakterisierung direkt weiter umgesetzt.

Verbindung 14 [200,201]



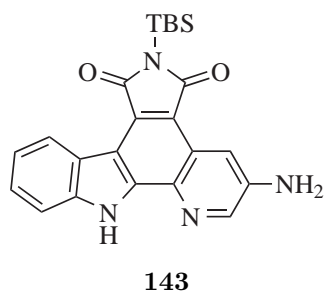
500 mg (1.31 mmol) Monobromid **11** wurden in 900 mL Toluol gelöst und 90 min mit einer Eiseniodid dotierten Quecksilber-Hochdruck UV-Lampe bestrahlt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC (Hexan/EtOAc 4:1 → 2:3) gereinigt, wobei 306 mg (1.01 mmol, 78 %) Pyridocarbazol **14** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. Pyridocarbazol **14** wurde ohne Charakterisierung weiter umgesetzt.

Verbindung 29

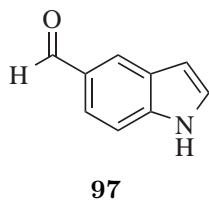


700 mg (1.83 mmol) Monobromid **11** wurden in 100 mL MeCN gelöst und 60 min auf 80 °C erhitzt. Die erhaltene gelbe Suspension wurde filtriert, das Präzipitat mit EtOAc gewaschen und im FV getrocknet, wobei 686 mg (1.79 mmol, 98 %) *iso*-Pyridocarbazol **29** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. *iso*-Pyridocarbazol **29** wurde aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit ohne Charakterisierung weiter umgesetzt.

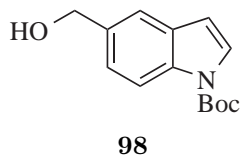
Verbindung 143 [26,273]



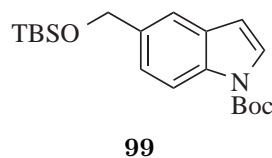
50.0 mg (101 μ mol) Pyridocarbazol **144**, 17.5 mg (15.1 μ mol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ **4** und 94.3 mg (606 μ mol) DMBA wurden 30 min im FV getrocknet. Anschließend wurde das Gemisch in 8 mL CH_2Cl_2 gelöst und 7 h auf 40 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet, die organische Phase mit jeweils 5 mL Salzsäure (2 M) und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/Aceton 7:3) gereinigt, wobei 33.2 mg (79.7 μ mol, 79 %) Pyridocarbazol **143** als oranger Feststoff erhalten wurden. Pyridocarbazol **143** wurde direkt weiter umgesetzt.

Verbindung 97 [246,247]

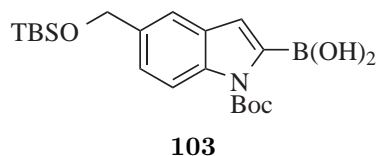
1.00 g (5.10 mmol) 5-Bromindol wurde in 20 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 205 mg (5.10 mmol) vom Öl befreiten KH versetzt (Gasentwicklung!). Nach 15 min wurde die Lösung auf –78 °C gekühlt und langsam mit 6.4 mL (10.2 mmol) *t*BuLi (1.6 M in THF) versetzt. Nach 10 min wurden 2.0 mL (25.2 mmol) DMF langsam zugetropft und anschließend innerhalb von 6 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eis beendet und mit Salzsäure (10%ig) neutralisiert. Anschließend wurde mit 2 × 150 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 mL Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt, wobei 346 mg (2.38 mmol, 47 %) Aldehyd **97** als hellrosa Feststoff erhalten wurden. *R_f* = 0.60 (Hexan/EtOAc 1:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.05 (s, 1H, CHO), 8.87 (s, 1H, NH), 8.19 (s, 1H, CH_{ar}), 7.78 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.34–7.32 (m, 1H, CH_{ar}), 6.72–6.71 (m, 1H, CH_{ar}). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 192.9 (CHO), 139.6, 129.9, 127.9, 126.5, 126.3, 122.4, 111.9, 104.6. FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3265 (NH), 2836, 2770, 1657 (CO), 1610, 1574, 1476, 1431, 1354, 1328, 1300, 1258, 1228, 1149, 1116, 1095, 797, 771, 763, 740, 723, 602, 574, 427, 411. HR-MS (ESI): *m/z* berechnet für C₉H₈NO [M+H⁺]: 146.0600, gefunden: 146.0600.

Verbindung 98 [201,246–248]

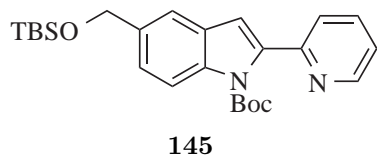
3.70 g (25.5 mmol) Aldehyd **97** wurden in 100 mL THF gelöst, mit 5.85 g (26.8 mmol) Boc₂O und 3.27 g (26.8 mmol) DMAP versetzt und 1 h bei RT gerührt. Dann wurden 555 mg (25.5 mmol) LiBH₄ zugegeben und 30 min gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 20 mL MeOH abgebrochen wurde. Überschüssiges Boc₂O und LiBH₄ wurden mit Salzsäure (2 M) hydrolysiert. Anschließend wurde mit 3 × 100 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit jeweils 100 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, wobei 4.99 g (20.2 mmol, 79 %) Alkohol **98** als gelbliches Öl erhalten wurden. *R_f* = 0.30 (Hexan/Aceton 7:3). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.30 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.54 (dd, *J* = 3.7, 0.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.75 (s, 2H, CH₂OH), 1.98 (s, 1H, OH), 1.67 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.8 (NCO₂C), 135.5, 134.9, 130.9, 126.5, 123.8, 119.7, 115.3, 107.4, 83.9 (CO₂C), 65.7 (CH₂OH), 28.3 (3C, CO₂C(CH₃)₃). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3357 (OH), 2978, 2933, 2872, 1731 (CO), 1473, 1443, 1370, 1356, 1292, 1257, 1219, 1161, 1130, 1083, 1040, 1023, 801, 766, 725. HR-MS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₇NNaO₃ [M+Na⁺]: 270.1101, gefunden: 270.1100.

Verbindung **99** [249,250]

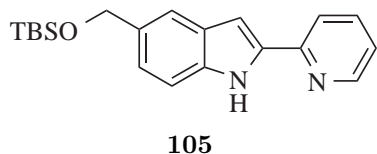
2.55 g (10.3 mmol) Alkohol **98** wurden in 20 mL DMF gelöst, mit 1.71 g (11.3 mmol) TBSCl und 771 mg (11.3 mmol) Imidazol versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend vollständig entfernt, der Rückstand in 50 mL EtOAc aufgenommen und mit jeweils 20 mL Salzsäure (2 M), gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt, wobei 3.58 g (9.89 mmol, 96 %) Indol **99** als farbloses klares Öl erhalten wurden. $R_f = 0.86$ (Hexan/EtOAc 3:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.13$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.61 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.55 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.30 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.58 (dd, $J = 3.7, 0.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.86 (s, 2H, CH_2OTBS), 1.70 (s, 9H, $CO_2C(CH_3)_3$), 0.99 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.15 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 149.9, 136.0, 134.5, 130.7, 126.2, 122.9, 118.6, 115.0, 107.5, 83.6, 65.4, 28.3$ (3C, $CO_2C(CH_3)_3$), 26.1 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 18.6 (SiC_q), -5.0 (2C, $Si(CH_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954, 2930, 2885, 2856, 1732$ (CO), 1472, 1442, 1362, 1342, 1325, 1293, 1254, 1218, 1160, 1145, 1129, 1078, 1041, 1023, 835, 814, 764, 721, 669. HR-MS (EI, 70 eV): m/z berechnet für C₂₀H₃₁NO₃Si [M-e⁻]: 361.2073, gefunden: 361.2056.

Verbindung **103** [201]

3.58 g (9.90 mmol) Indol **99** wurden über Nacht im FV getrocknet, in 25 mL THF gelöst und mit 3.4 mL (14.9 mmol) B(O^{*i*}Pr)₃ versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und über 30 min mit 7.4 mL (14.9 mmol) LDA (2 M in THF) versetzt. Nach 3 h Rühren bei 0 °C wurden 25 mL Salzsäure (2 M) zugegeben, weitere 15 min bei 0 °C und anschließend 15 min bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit 3 × 100 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und 3.97 g (9.80 mmol, 99 %) Borsäure **103** als gelbbraunes hochviskoses Öl erhalten. Borsäure **103** wurde ohne Reinigung direkt weiter umgesetzt.

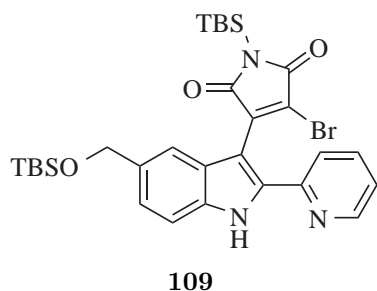
Verbindung 145 ^[201]

1.45 g (3.58 mmol) Borsäure **103**, 949 mg (8.95 mmol) Na₂CO₃ und 207 mg (179 μmol) [Pd(PPh₃)₄] **4** wurden vorgelegt und in 15 mL DME/H₂O 4:1 gelöst. Nach Zugabe von 326 μL (3.40 mmol) 2-Brompyridin wurde die Reaktion 16 h auf 80 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf RT abgekühlt, mit 100 mL H₂O verdünnt und mit 3 × 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 3:2) gereinigt, wobei über zwei Stufen 1.21 g (2.76 mmol, 65 %) geschütztes Pyridylindol **145** als gelbes Öl erhalten wurden. R_f = 0.26 (Hexan/EtOAc 5:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.67 (dq, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (dt, *J* = 11.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.32–7.23 (m, 2H, CH_{ar}), 6.76 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.84 (s, 2H, CH₂OTBS), 1.33 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.6, 150.2, 149.1, 139.7, 137.2, 136.3, 136.1, 129.0, 123.8, 123.4, 122.3, 118.7, 114.9, 111.3, 83.4 (CO₂C), 65.4 (CH₂OTBS), 27.7 (3C, CO₂C(CH₃)₃), 26.2 (3C, SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiC_q), –5.0 (2C, Si(CH₃)₂). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2932, 2890, 2857, 1735 (CO), 1591, 1456, 1365, 1333, 1254, 1228, 1158, 1086, 843, 780. HR-MS (APCI): *m/z* berechnet für C₂₅H₃₅N₂O₃Si [M+H⁺]: 439.2411, gefunden: 439.2414.

Verbindung 105 ^[201]

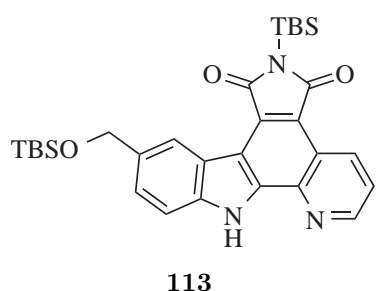
1.21 g (2.76 mmol) Pyridylindol **145** wurden in CH₂Cl₂ gelöst, an 12 g Silicagel adsorbiert und über Nacht im FV auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde mit EtOAc über Kieselsäure filtriert und das Filtrat konzentriert. Nach Reinigung mittels SC (Hexan/EtOAc 9:1) wurden 890 mg (2.63 mmol, 95 %) Pyridylindol **105** als gelbes viskoses Öl erhalten. R_f = 0.45 (Hexan/EtOAc 6:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.54 (s, 1H, NH), 8.58–8.56 (m, 1H, CH_{ar}), 7.80–7.68 (m, 2H, CH_{ar}), 7.60 (s, 1H, CH_{ar}), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21–7.14 (m, 2H, CH_{ar}), 7.00–7.00 (m, 1H, CH_{ar}), 4.84 (s, 2H, CH₂OTBS), 0.96 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 150.6, 149.3, 137.1, 136.7, 136.0, 133.4, 129.2, 122.6, 122.0, 119.9, 119.0, 111.3, 100.7, 65.9 (CH₂OTBS), 26.2 (3C, SiC(CH₃)₃), 18.7 (SiC_q), –4.9 (2C, Si(CH₃)₂). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2885, 2856, 1595, 1562, 1549, 1444, 1379, 1324, 1256, 1145, 1073, 1006, 881, 837, 812, 776, 747. HR-MS (APCI): *m/z* berechnet für C₂₀H₂₇N₂O₃Si [M+H⁺]: 339.1887, gefunden: 339.1884.

Verbindung 109 [200,201]



2.10 g (6.20 mmol) Pyridylindol **105** wurden in 25 mL THF gelöst, die Lösung auf -15°C gekühlt und über 20 min mit 18.6 mL (18.6 mmol) LiHMDS (1 M in THF) versetzt. Nach 45 min Rühren wurde die Reaktionslösung mit 2.52 g (6.82 mmol) in 10 mL THF gelöstem Maleimid **6** versetzt. Nach 30 min wurde langsam auf RT erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eis und 50 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet, mit 3×100 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 9:1 \rightarrow 3:2) gereinigt, wobei 3.40 g (5.43 mmol, 88 %) Monobromid **109** als oranger Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.57$ (Hexan/EtOAc 3:2). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.19$ (s, 1H, NH), 8.58 (dq, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (dt, $J = 11.6, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.46 (s, 1H, CH_{ar}), 7.41–7.33 (m, 2H, CH_{ar}), 7.25–7.15 (m, 2H, CH_{ar}), 4.82 (s, 2H, CH_2OTBS), 0.99 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.48 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.11 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.2$ (CO), 170.9 (CO), 149.6, 149.4, 141.7, 136.7, 136.6, 135.3, 134.6, 127.2, 126.3, 123.4, 122.8, 122.5, 118.9, 111.9, 102.0, 65.8 (CH_2OTBS), 26.5 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.0 (SiC_q), 18.6 (SiC_q), -4.3 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2929, 2883, 2856, 1748, 1704$ (CO), 1638, 1462, 1363, 1309, 1256, 1221, 828, 775, 749, 682. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 628.1849, gefunden: 628.1850.

Verbindung 113 [200,201]

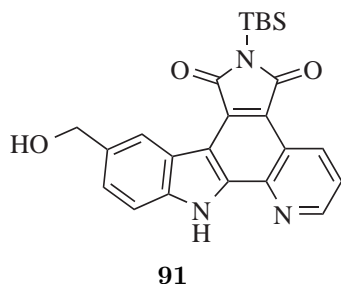


3.40 g (5.43 mmol) Monobromid **109** wurden in 900 mL Toluol gelöst und 90 min mit einer Eiseniodid dotierten Quecksilber-Hochdruck UV-Lampe bestrahlt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, wobei 900 mg (1.65 mmol, 30 %) Pyridocarbazol **113** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.56$ (Hexan/EtOAc 3:2).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.13$ (s, 1H, NH), 9.43 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.03 (s, 1H, CH_{ar}), 8.99 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63 (dd, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.01 (s, 2H, CH_2OTBS), 1.09 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.66 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.19 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.6$ (CO), 174.1 (CO), 150.4, 140.3, 139.1, 138.4, 135.2, 134.6, 130.8, 128.9, 126.1, 122.9, 122.3, 121.9, 120.6, 115.4, 111.4, 65.5 (CH_2OTBS), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q).

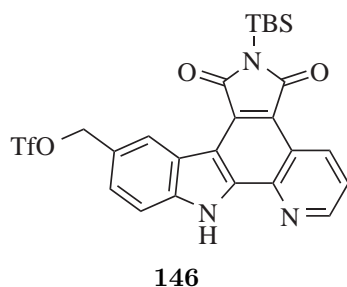
18.6 (SiC_q), -3.8 ($2\text{C}, \text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.0 ($2\text{C}, \text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2928, 2884, 2856, 1749, 1690$ (CO), $1599, 1525, 1470, 1410, 1363, 1334, 1309, 1281, 1252, 1235, 1066, 982, 826, 773, 735, 695, 680, 582$. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 546.2603, gefunden: 546.2604.

Verbindung 91



160 mg ($293\ \mu\text{mol}$) Pyridocarbazol **113** wurden in 20 mL EtOAc gelöst, mit 10 mL Salzsäure (10%ig) versetzt und 100 min bei RT stark gerührt. Die Phasen wurden separiert, die organische Phase mit jeweils 20 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 3:2 \rightarrow 1:4) gereinigt, wobei 125 mg ($288\ \mu\text{mol}$, 98 %) Pyridocarbazol **91** als gelber Feststoff erhalten wurden. Durch eingeschränkte Rotation bzw. Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen wurden zusätzliche NMR-Signale erhalten. $R_f = 0.11$ (Hexan/EtOAc 3:2). ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 13.19$ (s, 1H, NH), 9.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.16–9.14 (m, 1H, CH_{ar}), 8.86 (s, 1H, CH_{ar}), 7.84 (ddd, $J = 8.5, 4.3, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.71 (s, 2H, CH_2OH), 1.01 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.58 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 174.7$ (CO), 174.0 (CO), 171.0 ($\text{C}(\text{O})$), 170.1 ($\text{C}(\text{O})$), 150.9, 150.7, 140.5, 140.3, 139.4, 138.2, 137.9, 135.3, 135.2, 133.0, 132.8, 129.9, 128.8, 126.6, 123.3, 123.2, 122.3, 121.1, 121.1, 121.0, 121.0, 119.1, 118.0, 114.2, 113.9, 112.0, 63.7 (CH_2OH), 26.3 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 (SiC_q), 17.8 (SiC_q), -3.2 ($2\text{C}, \text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.2 ($2\text{C}, \text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3215$ (OH), 2929, 2859, 1749, 1688 (CO), 1598, 1338, 1318, 1284, 1254, 1238, 1068, 1046, 845, 828, 812, 794, 735. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 432.1738, gefunden: 432.1724.

Verbindung 146

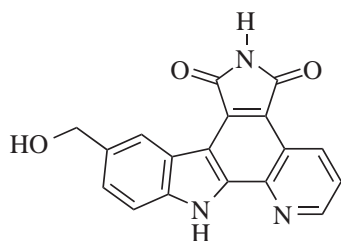


36.6 mg ($84.8\ \mu\text{mol}$) Pyridocarbazol **91** wurden in 4 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit $69.0\ \mu\text{L}$ ($848\ \mu\text{mol}$) Pyridin und $43.0\ \mu\text{L}$ ($254\ \mu\text{mol}$) Tf_2O versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 mL Salzsäure (1 M) beendet, die Phasen separiert, die organische Phase mit jeweils 5 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und an Silica adsorbiert. Reinigung mittels SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 \rightarrow 4:1) ergab 29.1 mg

($51.6\ \mu\text{mol}$, 61 %) Pyridocarbazol · Pyridin Addukt **146** als leuchtend gelben Feststoff. $R_f =$

0.23 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). ¹H-NMR (300 MHz, MeCN-*d*₃): δ = 10.86 (s, 1H, NH), 9.14 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.87–8.85 (m, 3H, CH_{ar}), 8.80 (s, 1H, CH_{ar}), 8.54 (tt, J = 11.7, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.95 (s, 2H, CH₂OTf), 1.02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.60 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (125 MHz, MeCN-*d*₃): δ = 176.0 (CO), 175.2 (CO), 152.2, 147.2, 145.5 (2C), 141.6, 141.3, 139.3, 134.2, 130.9, 129.6 (2C), 128.7, 126.9 (2C), 126.0, 124.5, 123.2, 122.6, 122.1, 114.6, 114.4, 66.2 (CH₂OTf), 26.8 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.7 (SiC_q), –3.7 (2C, Si(CH₃)₂). ¹⁹F-NMR (76 MHz, MeCN-*d*₃): δ = –81.0 (s, 3F). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3069, 2956, 2930, 5859, 1748, 1690 (CO), 1486, 1433, 1412, 1337, 1251, 1225, 1159, 1029, 826, 795, 759, 637, 518.

Verbindung 147^[198]

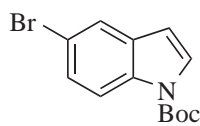


147

30.0 mg (69.5 μ mol) Pyridocarbazol **91** wurden in 18 mL CH₂Cl₂/MeOH/Aceton 1:1:1 gelöst und mit 104 μ L (104 μ mol) TBAF (1 M in THF) versetzt. Nach 5 min wurde das Rohprodukt durch Zugabe von 1 mL Salzsäure (2 M) ausgefällt, filtriert, mit 3 mL EtOAc gewaschen und getrocknet, wobei 14.7 mg (46.3 μ mol, 67 %) Pyridocarbazol **147** als gelber Feststoff erhalten wurden. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.16 (s, 1H, NH), 11.28 (s, 1H, NH), 9.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.14

(d, J = 3.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.85 (s, 1H, CH_{ar}), 7.84 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.28 (t, J = 5.6 Hz, 1H, OH), 4.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H, CH₂OH). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 171.1 (CO), 170.2 (CO), 150.8, 140.3, 139.4, 138.0, 135.3, 132.8, 128.9, 126.6, 123.3, 122.3, 121.1, 121.0, 118.1, 114.2, 112.1, 63.7 (CH₂OH). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3220 (OH), 2962, 2724, 1747, 1697 (CO), 1527, 1415, 1329, 1227, 930, 793, 745, 639, 488. HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₁₂N₃O₃ [M+H⁺]: 318.0873, gefunden: 318.0872.

Verbindung 95^[201]

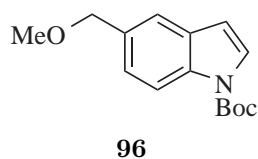


95

3.00 g (15.3 mmol) 5-Bromindol wurden in 15 mL THF gelöst, mit 3.50 g (16.1 mmol) Boc₂O und 640 mg (5.25 mmol) DMAP versetzt und 1 h bei RT gerührt, bevor überschüssiges Boc₂O mit 10 mL Salzsäure (2 M) hydrolysiert wurde. Anschließend wurde mit 3 \times 50 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit jeweils 50 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung, Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels SC (Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt, wobei 4.38 g (14.8 mmol, 97 %) geschütztes Bromindol **95** als weißer Feststoff erhalten wurden. R_f

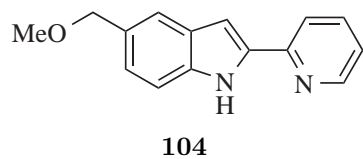
= 0.75 (Hexan/EtOAc 6:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 1.67 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 149.6 (NCO_2C), 134.1, 132.4, 127.2 (2C), 123.7, 116.7, 116.1, 106.6, 84.3 (CO_2C_q), 28.3 (3C, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Verbindung 96 [245]



200 mg (675 μmol) geschütztes Bromindol **95** wurden in 5 mL DME gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit 571 μL (743 μmol) $^i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.3 M in THF) versetzt und 5 h gerührt, wobei sich eine cremefarbene Suspension bildete. Anschließend wurden 61.6 μL (810 μmol) MOMCl zugegeben und die Reaktion innerhalb von 18 h auf RT erwärmt. Dann wurden erneut 260 μL (338 μmol) MOMCl zugegeben und weitere 18 h auf 50 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen, mit 3×20 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit jeweils 10 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 97:3) gereinigt, wobei 64.5 mg (247 μmol , 37 %) Indol **96** als viskoses hellgelbes Öl erhalten wurden. R_f = 0.19 (Hexan/EtOAc 19:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54 (dd, J = 1.5, 0.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.29 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.55 (dd, J = 3.7, 0.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.55 (s, 2H, CH_2OMe), 3.39 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.67 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 149.7 (NCO_2C), 134.9, 132.7, 130.8, 126.4, 124.5, 120.5, 115.2, 107.4, 83.8 (CO_2C_q), 75.1 (CH_2OCH_3), 58.0 (CH_2OMe), 28.3 (3C, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2978, 2930, 2819, 1730 (CO), 1472, 1446, 1367, 1344, 1325, 1256, 1158, 1081, 1022, 764, 745, 724, 424.

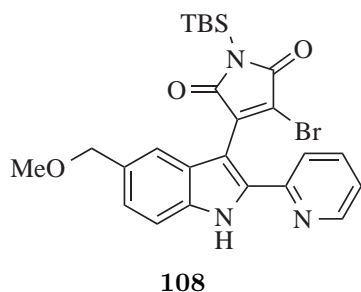
Verbindung 104 [201]



850 mg (3.25 mmol) Pyridylindol **96** und 1.1 mL (4.88 mmol) $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ wurden in 10 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und langsam mit 2.4 mL (4.88 mmol) LDA (2 M in THF) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 mL Salzsäure (10%ig) beendet und der Borsäureester über 15 min bei RT zur Borsäure hydrolysiert. Anschließend wurde mit 3×20 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Borsäure wurde ohne zusätzliche Reinigung direkt weiter umgesetzt. Dazu wurde die Borsäure zunächst 30 min im FV getrocknet, mit 188 mg (163 μmol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ **4** und 862 mg

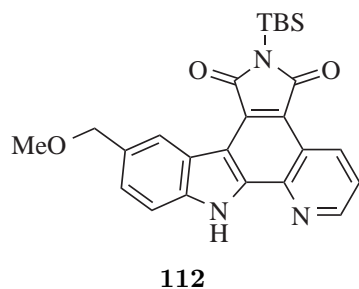
(8.14 mmol) Na_2CO_3 versetzt und in 15 mL DME/ H_2O 4:1 gelöst. Durch Zugabe von 296 μL (3.09 mmol) 2-Brompyridin und Erhitzen auf 85 °C wurde die Reaktion gestartet. Nach 16 h wurde auf RT abgekühlt, mit 50 mL Wasser verdünnt und mit 3×50 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Rohprodukt an 10 g Silica adsorbiert und über Nacht im FV auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde mit EtOAc über Kieselgur filtriert und das Filtrat konzentriert. Nach Reinigung mittels SC (Hexan/EtOAc 4:1) wurden über drei Stufen 437 mg (1.83 mmol, 56 %) Pyridylindol **104** als viskoses braungelbes Öl erhalten. $R_f = 0.15$ (Hexan/EtOAc 4:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.66$ (s, 1H, NH), 8.59 (dq, $J = 4.9$, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.81 (dt, $J = 8.0$, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68 (dt, $J = 11.4$, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68 (s, 1H, CH_{ar}), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21 (dd, $J = 8.4$, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.15 (ddd, $J = 7.4$, 4.9, 1.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.04 (dd, $J = 2.0$, 0.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.59 (s, 2H, CH_2OMe), 3.43 (s, 3H, CH_2OCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.6$, 149.0, 137.3, 136.7, 136.6, 129.8, 129.1, 123.7, 122.0, 120.9, 120.1, 111.5, 100.8, 75.5 (CH_2OCH_3), 57.7 (CH_2OMe). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3189$ (NH), 3047, 2982, 2923, 2887, 2819, 2244, 1592, 1562, 1548, 1441, 1323, 1305, 1151, 1084, 995, 907, 878, 772, 726, 521. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 239.1179, gefunden: 239.1181.

Verbindung **108** [200,201]

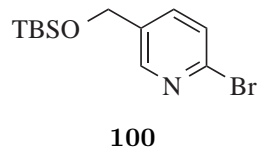


435 mg (1.83 mmol) Pyridylindol **104** wurden in 7.5 mL THF gelöst, die Lösung auf −15 °C gekühlt und über 12 min mit 5.5 mL (5.48 mmol) LiHMDS (1 M in Hexan) versetzt. Nach 30 min wurde die Reaktionslösung mit 809 mg (2.19 mmol) Maleimid **6** versetzt. Nach 14 h Rühren bei −15 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von 100 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet, mit 3×100 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 mL gesättigter

Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt, wobei 651 mg (1.24 mmol, 68 %) Monobromid **108** als leuchtend oranger Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.60$ (Hexan/EtOAc 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeCN-}d_3$): $\delta = 10.54$ (s, 1H, NH), 8.59 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.60–7.50 (m, 3H, CH_{ar}), 7.28–7.24 (m, 2H, CH_{ar}), 4.50 (s, 2H, CH_2OMe), 3.33 (s, 3H, CH_2OCH_3), 0.96 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{MeCN-}d_3$): $\delta = 174.1$ (CO), 171.8 (CO), 150.7, 150.6, 143.0, 138.3, 137.8, 136.8, 132.2, 127.6, 126.7, 125.2, 123.8, 123.2, 121.2, 113.1, 102.8, 75.7 (CH_2OCH_3), 58.0 (CH_2OMe), 26.5 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.5 (SiC_q), −4.3 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3333$ (NH), 2929, 2884, 2858, 1764, 1702 (CO), 1639, 1591, 1456, 1308, 1257, 1081, 1062, 848, 827, 814, 786, 749, 738.

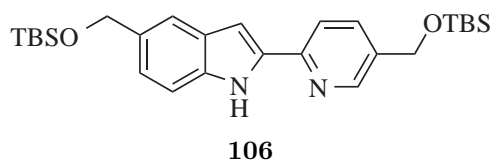
Verbindung 112^[200,201]

650 mg (1.23 mmol) Monobromid **108** wurden in 900 mL Toluol gelöst und 90 min mit einer Eiseniodid dotierten Quecksilber-Hochdruck UV-Lampe bestrahlt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC (Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt, wobei 457 mg (1.03 mmol, 83 %) Pyridocarbazol **112** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.30$ (Hexan/EtOAc 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.44$ (s, 1H, NH), 9.44 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.02–9.00 (m, 2H, CH_{ar}), 7.65 (dd, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (s, 2H, CH_{ar}), 4.73 (s, 2H, CH_2OMe), 3.48 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.08 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.65 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.6$ (CO), 174.2 (CO), 150.7, 140.4, 139.3, 138.5, 134.5, 131.9, 130.8, 128.0, 125.3, 123.1, 122.4, 122.0, 120.9, 115.3, 111.7, 75.4 (CH_2OCH_3), 58.2 (CH_2OMe), 26.7 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), -3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2929, 2883, 2858, 1749, 1693$ (CO), 1598, 1525, 1364, 1336, 1311, 1093, 1067, 1046, 847, 827. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 446.1894, gefunden: 446.1897.

Verbindung 100^[249,250]

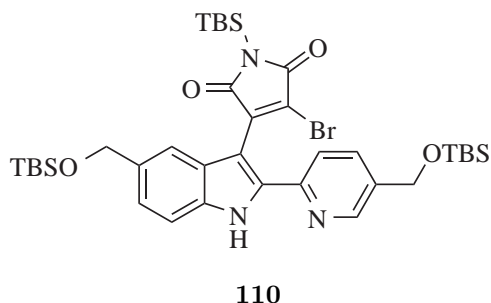
250 mg (1.33 mmol) (6-Brompyridin-3-yl)methanol, 301 mg (1.99 mmol) TBSCl und 272 mg (3.99 mmol) Imidazol wurden in 6.5 mL THF gelöst. Nach 2 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 mL Wasser beendet. Nach Extraktion mit 3×20 mL EtOAc wurden die vereinigten organischen Phasen mit jeweils 20 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt, wodurch 405 mg (1.33 mmol, 99 %) Pyridin **100** als farbloses klares Öl erhalten wurden. $R_f = 0.83$ (Hexan/EtOAc 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.31$ – 8.30 (m, 1H, CH_{ar}), 7.54– 7.50 (m, 1H, CH_{ar}), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.70 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 0.92 (d, $J = 0.8$ Hz, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (d, $J = 0.8$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.3, 140.7, 136.8, 136.3, 127.8, 62.2$ (CH_2OTBS), 26.0 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 (SiC_q), -5.2 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954, 2929, 2885, 2857, 1582, 1564, 1454, 1396, 1341, 1255, 1082, 1021, 834, 775, 670$. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrNOSi}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 304.0551, gefunden: 304.0549.

Verbindung 106 [201]



572 mg (1.41 mmol) Borsäurederivat **103**, 374 mg (3.53 mmol) Na_2CO_3 und 163 mg (140 μmol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ **4** wurden vorgelegt und in 7 mL DME/ H_2O 4:1 gelöst. Nach Zugabe von 405 mg (1.34 mmol) Brompyridin **100** wurde die Lösung 16 h auf 85 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf RT abgekühlt, mit 50 mL H_2O verdünnt und mit 3×50 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Intermediat wurde an 7 g Silica adsorbiert und 16 h im FV auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde mit EtOAc über Kieselgur filtriert, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 19:1 \rightarrow 9:1) gereinigt, wobei über zwei Stufen 429 mg (887 μmol , 63 %) Pyridylindol **106** als voluminöser cremefarbener Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.28$ (Hexan/EtOAc 9:1). ^1H -NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.68$ (s, 1H, NH), 8.53–8.53 (m, 1H, CH_{ar}), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73–7.70 (m, 1H, CH_{ar}), 7.58 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.17 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.00–6.99 (m, 1H, CH_{ar}), 4.81 (s, 2H, CH_2OTBS), 4.78 (s, 2H, CH_2OTBS), 0.96 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (d, $J = 0.5$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.13 (d, $J = 0.5$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 149.6, 147.8, 137.6, 136.2, 135.7, 135.3, 133.8, 129.5, 122.8, 119.7, 119.2, 111.5, 100.5, 66.1$ (CH_2OTBS), 63.2 (CH_2OTBS), 26.2 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.8 (SiC_q), 18.7 (SiC_q), -5.0 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.1 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3450$ (NH), 2956, 2930, 2857, 1464, 1257, 1084, 952, 838, 779, 708, 677. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 483.2858, gefunden: 483.2850.

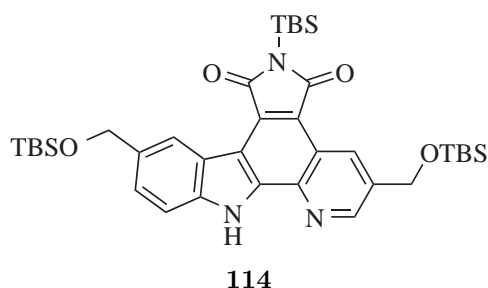
Verbindung 110 [200,201]



425 mg (880 μmol) Pyridylindol **106** wurden in 8 mL THF gelöst, die Lösung auf -15 °C gekühlt und über 30 min mit 2.6 mL (2.64 mmol) LiHMDS (1 M in Hexan) versetzt. Nach 45 min wurde die Reaktionslösung mit 357 mg (968 μmol) in 2 mL THF gelöstem Maleimid **6** versetzt und 16 h bei -15 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Eis und 10 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet wurde. Die wässrige Phase wurde mit 3×25 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 25 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 19:1 \rightarrow 4:1) gereinigt, wobei 385 mg (499 μmol , 57 %) Monobromid **110** als oranger Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.37$ (Hexan/EtOAc 4:1). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.90$ (s, 1H, NH), 8.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H,

CH_{ar}), 7.62 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.46 (s, 1H, CH_{ar}), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.31–7.29 (m, 2H, CH_{ar}), 4.83 (s, 2H, CH_2OTBS), 4.78 (s, 2H, CH_2OTBS), 0.99 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.95 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.94 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.48 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.12 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.11 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3308$ (NH), 2953, 2929, 2885, 2857, 1702 (CO), 1443, 1311, 1256, 1082, 1060, 908, 834, 774, 730, 671. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{37}H_{55}BrN_3O_4Si_3$ $[M-H^+]$: 770.2677, gefunden: 770.2675.

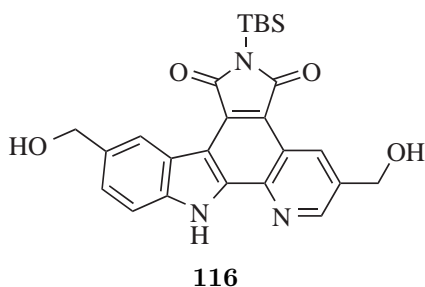
Verbindung 114^[200,201]



385 mg (499 μ mol) Monobromid **110** wurden in 900 mL Toluol gelöst und 90 min mit einer Eiseniodid dotierten Quecksilber-Hochdruck UV-Lampe bestrahlt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC (Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt, wobei 150 mg (217 μ mol, 44 %) Pyridocarbazol **114** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.32$ (Hexan/EtOAc 4:1).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.17$ (s, 1H, NH), 9.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.04 (s, 1H, CH_{ar}), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.01 (s, 2H, CH_2OTBS), 5.01 (s, 2H, CH_2OTBS), 1.09 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.03 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.97 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.66 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.19 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.17 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 175.6$ (CO), 174.2 (CO), 150.2, 140.5, 139.1, 137.6, 136.2, 135.2, 131.4, 130.9, 126.0, 122.8, 122.4, 121.5, 120.5, 115.3, 111.3, 65.5 (CH_2OTBS), 63.5 (CH_2OTBS), 26.7 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 26.2 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 26.1 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 19.3 (SiC_q), 18.6 (SiC_q), 18.5 (SiC_q), -3.8 (2C, $Si(CH_3)_2$), -5.0 (2C, $Si(CH_3)_2$), -5.1 (2C, $Si(CH_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954, 2929, 2884, 2857, 1750, 1690$ (CO), 1470, 1463, 1308, 1289, 1252, 1083, 1062, 1005, 830, 771, 684. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{37}H_{54}N_3O_4Si_3$ $[M-H^+]$: 688.3428, gefunden: 688.3410.

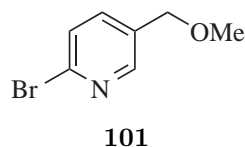
Verbindung 116



150 mg (217 μ mol) geschütztes Pyridocarbazol **114** wurden in 15 mL EtOAc gelöst, mit 10 mL Salzsäure (2 M) versetzt und 90 min stark gerührt. Die Suspension wurde mit 25 mL EtOAc verdünnt und die wässrige Phase mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert, wobei sich das Präzipitat vollständig löste. Die organische Phase wurde mit 20 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und an Silica adsorbiert. Das Rohprodukt wurde mittels SC

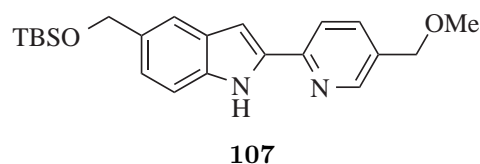
(CH₂Cl₂/MeOH 24:1 → 9:1) gereinigt, wobei 79.0 mg (171 μmol, 79 %) Pyridocarbazol **116** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.41$ (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). ¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 11.90 (s, 1H, NH), 9.25–9.24 (m, 1H, CH_{ar}), 8.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.95 (s, 1H, CH_{ar}), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.98 (s, 2H, CH₂OH), 4.87 (s, 2H, CH₂OH), 4.75 (s, 1H, OH), 4.33 (s, 1H, OH), 1.07 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.66 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 175.9 (CO), 175.1 (CO), 151.4, 141.7, 140.5, 138.5, 138.2, 136.4, 131.2, 131.1, 127.6, 124.0, 122.8, 122.1, 120.8, 115.1, 112.8, 65.6 (CH₂OH), 62.8 (CH₂OH), 26.9 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.7 (SiC_q), –3.7 (2C, Si(CH₃)₂). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3179$ (OH), 2930, 2884, 2859, 1749, 1692 (CO), 1523, 1363, 1309, 1253, 1064, 1008, 847, 830, 814, 770, 686. HR-MS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₅H₂₈N₃O₄Si [M+H⁺]: 462.1844, gefunden: 462.1845.

Verbindung 101 ^[251]



300 mg (1.59 mmol) (6-Bromopyridin-3-yl)methanol wurden in 30 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit 76.8 mg (1.92 mmol) vom Öl befreitem KH versetzt und 1 h gerührt. 198 μL (3.19 mmol) MeI wurden zugegeben und weitere 4 h bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet wurde. Die wässrige Phase wurde mit 3 × 30 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit jeweils 30 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt, wobei 240 mg (1.19 mmol, 75 %) Brompyridin **101** als flüchtiges gelbes Öl erhalten wurden. $R_f = 0.38$ (Hexan/EtOAc 2:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.34 (s, 2H, CH₂OMe), 3.31 (s, 3H, CH₂OCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.2, 141.2, 137.9, 133.1, 127.8, 71.1 (CH₂OCH₃), 58.4 (CH₂OMe). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3044$, 2988, 2928, 2893, 2816, 1582, 1563, 1451, 1394, 1350, 1192, 1081, 1023, 965, 818, 733, 628, 410. HR-MS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₉BrNO [M+H⁺]: 203.9842, gefunden: 203.9843.

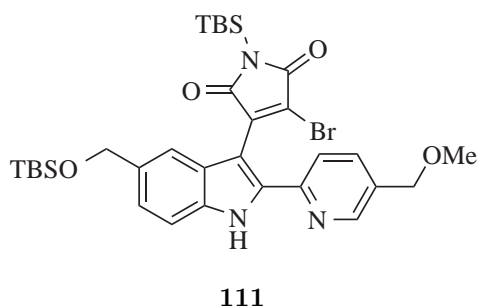
Verbindung 107 ^[201]



536 mg (1.32 mmol) Borsäure **103**, 350 mg (3.31 mmol) Na₂CO₃ und 153 mg (130 μmol) [Pd(PPh₃)₄] **4** wurden vorgelegt und in 6 mL DME/H₂O 4:1 gelöst. Nach Zugabe von 240 mg (1.19 mmol) Brompyridin **101** wurde die Reaktion 16 h auf 85 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf RT abgekühlt, mit 50 mL H₂O versetzt und mit 3 × 50 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung

gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Intermediat wurde an 6 g Silica adsorbiert und 16 h im FV auf 80°C erhitzt. Anschließend wurde mit EtOAc über Kieselgur filtriert, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, wobei über zwei Stufen 324 mg ($847\ \mu\text{mol}$, 64 %) Pyridylindol **107** als cremefarbener Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.20$ (Hexan/EtOAc 4:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.39$ (s, 1H, NH), 8.55 (s, 1H, CH_{ar}), 7.81 (d, $J = 8.2\ \text{Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.72 (dd, $J = 8.2, 2.0\ \text{Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.64 (s, 1H, CH_{ar}), 7.30 (d, $J = 8.4\ \text{Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.20 (dd, $J = 8.4, 1.1\ \text{Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.04 (d, $J = 1.2\ \text{Hz}$, 1H, CH_{ar}), 4.88 (s, 2H, CH_2OTBS), 4.47 (s, 2H, CH_2OMe), 3.43 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.17 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.2, 148.5, 137.0, 136.4, 136.3, 133.3, 131.9, 129.1, 122.5, 119.7, 118.9, 111.3, 100.9, 72.0$ (CH_2OCH_3), 65.9 (CH_2OTBS), 58.3 (CH_2OMe), 26.2 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 (SiC_q), -5.0 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954, 2929, 2884, 2856, 1602, 1469, 1375, 1322, 1254, 1144, 1087, 906, 834, 777, 727, 647, 528$. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}-\text{H}^+]$: 381.2004, gefunden: 381.2012.

Verbindung **111** [200,201]

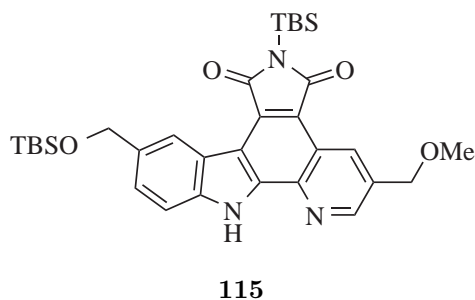


324 mg ($847\ \mu\text{mol}$) Pyridylindol **107** wurden in 5 mL THF gelöst, die Lösung auf -15°C gekühlt und über 30 min mit 2.6 mL ($2.54\ \text{mmol}$) LiHMDS (1 M in Hexan) versetzt. Nach 45 min wurde die Reaktionslösung mit 344 mg ($932\ \mu\text{mol}$) in 2 mL THF gelöstem Maleimid **6** versetzt und 16 h bei -15°C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Eis und 10 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet wurde. Die wässrige

Phase wurde mit $3 \times 20\ \text{mL}$ EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 25 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt, wobei 399 mg ($595\ \mu\text{mol}$, 70 %) Monobromid **111** als oranger Feststoff erhalten wurden. Zusätzliche NMR-Signale (mit * markiert soweit zuzuordnen) erscheinen aufgrund der eingeschränkten Rotation des Maleimids bzw. des Pyridins, was teilweise zu einem zweiten Signalsatz führt. $R_f = 0.46$ (Hexan/EtOAc 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.66$ (s, 1H, NH), 10.09 (s, *1H, NH), 8.51 (d, $J = 1.5\ \text{Hz}$, 1H, CH_{ar}), 8.49 (d, $J = 1.4\ \text{Hz}$, *1H, CH_{ar}), 7.79 (d, $J = 8.1\ \text{Hz}$, *1H, CH_{ar}), 7.70 (dd, $J = 8.2, 2.1\ \text{Hz}$, *1H, CH_{ar}), 7.59–7.48 (m, 2H, CH_{ar}), 7.35–7.16 (m, 3H, CH_{ar}), 7.00 (d, $J = 1.4\ \text{Hz}$, *1H, CH_{ar}), 4.83 (s, 2H, CH_2OTBS), 4.46 (s, *2H, CH_2OMe), 4.43 (s, 2H, CH_2OMe), 3.42 (s, *3H, CH_3OCH_3), 3.40 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (s, *9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.51 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.13 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.3$ (CO), 171.0 (CO), *150.0, *149.1, 148.7, 148.3, 141.9, 136.8, *136.7, *136.5, *136.2, 135.9, 135.5, 134.4, *133.4, 132.9, *132.0, 129.0, 127.1, *126.0, 123.2, *122.6, 122.1, *119.8, *118.9, 118.7, 111.9, *111.4, *101.9, 101.1,

*72.1 (CH_2OCH_3), 71.9 (CH_2OCH_3), *65.9 (CH_2OTBS), 65.8 (CH_2OTBS), 58.5 (CH_2OMe), *58.4 (CH_2OMe), 26.4 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.0 (SiC_q), 18.6 (SiC_q), -4.3 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.0 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2929, 2884, 2857, 1707, 1695 (CO), 1470, 1364, 1310, 1256, 1077, 1062, 835, 814, 775, 685.

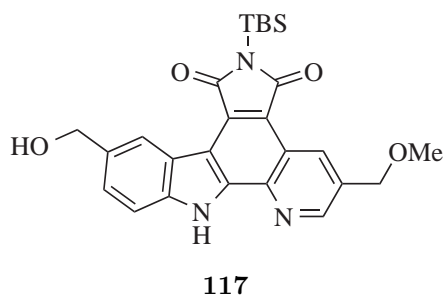
Verbindung 115 [200,201]



399 mg (595 μmol) Monobromid **111** wurden in 900 mL Toluol gelöst und 90 min mit einer Eise-niodid dotierten Quecksilber-Hochdruck UV-Lampe bestrahlt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC (Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt, wobei 156 mg (265 μmol , 45 %) Pyridocarbazol **115** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. R_f = 0.29 (Hexan/EtOAc 3:2). $^1\text{H-NMR}$

(300 MHz, CDCl_3): δ = 11.28 (s, 1H, NH), 9.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.01 (s, 1H, CH_{ar}), 8.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.00 (s, 2H, CH_2OTBS), 4.66 (s, 2H, CH_2OMe), 3.49 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.10 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.68 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.20 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 175.5 (CO), 174.0 (CO), 150.6, 140.3, 139.1, 137.6, 135.1, 133.2, 132.9, 130.8, 126.0, 122.8, 122.3, 121.3, 120.3, 115.3, 111.3, 72.5 (CH_2OCH_3), 65.4 (CH_2OTBS), 58.7 (CH_2OMe), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), 18.6 (SiC_q), -3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.0 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3187 (NH), 2953, 2928, 2884, 2856, 1751, 1689 (CO), 1409, 1309, 1289, 1253, 1093, 1062, 908, 828, 771, 733, 686. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 590.2865, gefunden: 590.2877.

Verbindung 117

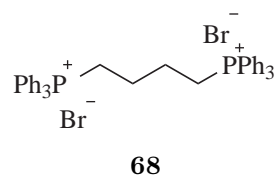


156 mg (265 μmol) geschütztes Pyridocarbazol **115** wurden in 10 mL EtOAc gelöst, mit 10 mL Salzsäure (2 M) versetzt und 2 h bei RT stark gerührt. Die erhaltene Suspension wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, die Phasen getrennt, die organische Phase mit 10 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1) gereinigt,

wobei 98.9 mg (208 μmol , 79 %) Pyridocarbazol **117** als leuchtend gelber Feststoff erhalten wurden. R_f = 0.17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 13.10 (s,

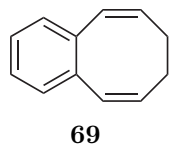
1H, NH), 9.18 (s, 1H, CH_{ar}), 9.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.82 (s, 1H, CH_{ar}), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.74 (s, 2H, CH_2O), 4.71 (s, 2H, CH_2O), 3.44 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.00 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.58 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 174.6$ (CO), 173.8 (CO), 150.4, 140.4, 139.4, 137.4, 135.2, 133.3, 131.0, 129.9, 126.4, 122.3, 121.0, 120.5, 118.8, 113.8, 112.0, 71.3 (CH_2OCH_3), 63.7 (CH_2OH), 58.0 (CH_2OMe), 26.2 (3C, $Si(CH_3)_3$), 18.7 (SiC_q), -4.2 (2C, $Si(CH_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3538$ (OH), 2928, 2880, 2857, 1684 (CO), 1561, 1517, 1339, 1326, 1309, 1289, 1237, 1195, 1108, 1064, 1006, 832, 801, 770. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{26}H_{28}N_3O_4Si$ $[M-H^+]$: 474.1855, gefunden: 474.1861.

Verbindung 68 [233,234]



2.8 mL (23.7 mmol) 1,4-Dibrombutan und 15.1 g (57.5 mmol) PPh_3 wurden 4 h auf $240^\circ C$ erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde aus $CHCl_3$, überschichtet mit Hexan, umkristallisiert und der Feststoff mit wenig Hexan gewaschen, wobei 16.2 g (21.8 mmol, 92 %) Phosphoniumbromid **68** als weißer kristalliner Feststoff erhalten wurden. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.92$ – 7.85 (m, 12H), 7.83 – 7.77 (m, 6H), 7.73 – 7.67 (m, 12H), 4.06 – 3.96 (m, 4H), 2.38 – 2.30 (m, 4H). ^{31}P -NMR (122 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.9$. FT-IR (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2860$, 1432, 1108, 723, 686, 532, 495. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{40}H_{38}Br_2NaP_2$ $[M+Na^+]$: 761.0713, gefunden: 761.0726.

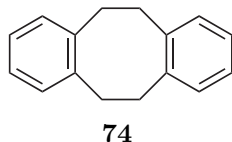
Verbindung 69 [234]



1.06 g (1.43 mmol) Phosphoniumbromid **68** wurden in 50 mL THF gelöst, langsam mit 2.8 mL (2.86 mmol) LiHMDS (1 M in THF) versetzt und die Suspension 3 h bei RT gerührt, bevor sie über 30 min zu einer Lösung von 200 mg (1.49 mmol) *o*-Phthaldialdehyd in 100 mL THF zugetropft wurde. Nach 1 h Rühren bei RT wurde 20 h auf $70^\circ C$ erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt in 40 mL EtOAc aufgenommen und mit jeweils 50 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt in 20 mL MeOH vollständig gelöst, bevor mit 4×50 mL Hexan extrahiert wurde. Die vereinigten Hexan-Phasen wurden bis zur Trockene eingengt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan) gereinigt, wobei 51.6 mg (330 μ mol, 22 %) MBCOT **69** als farbloses Öl erhalten wurden. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.25$ – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 6.01 – 5.91 (m, 2H), 2.35 – 2.33 (m, 4H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 136.1$ (2C), 132.7 (2C), 130.0 (2C), 129.7 (2C), 126.6 (2C), 27.2 (2C). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3057$, 3014, 2928, 2880, 2832, 1488, 1452, 1438, 1428, 1409, 1394, 844, 820, 790,

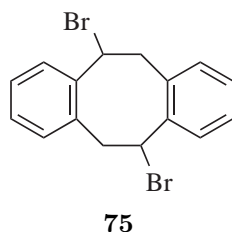
772, 740, 730, 710, 678, 639, 559, 476. HR-MS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{12}H_{12}$ $[M+e^-]$: 156.0939, gefunden: 156.0939.

Verbindung 74 ^[238]

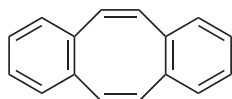


25.0 g (94.7 mmol) α,α' -Dibrom-*o*-xylen wurden in 110 mL THF gelöst, mit 4.50 g (474 mmol) vom Öl befreiten Lithiumsand versetzt, auf 0 °C gekühlt und 6 h im Ultraschallbad zur Reaktion gebracht. Die Suspension wurde mit 250 mL Hexan verdünnt und überschüssiger Lithiumsand sehr langsam mit Isopropanol hydrolysiert, bevor die erhaltene Suspension mit 200 mL Wasser in Lösung gebracht wurde. Die Lösung wurde mit 3×200 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan) gereinigt, wobei 3.05 g (14.6 mmol, 31 %) Trizyklus **74** als weißer Feststoff erhalten wurden. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.02 (s, 8H), 3.09 (s, 8H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 140.7 (4C), 129.8 (4C), 126.2 (4C), 35.3 (4C). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3015, 2929, 2896, 1491, 1452, 1264, 759, 733, 703, 536, 464. HR-MS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{16}H_{16}$ $[M+e^-]$: 208.1290, gefunden: 208.1271.

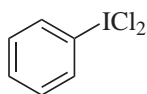
Verbindung 75 ^[238]



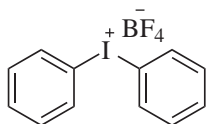
3.33 g (16.0 mmol) Trizyklus **74** und 5.69 g (32.0 mmol) NBS wurden in 55 mL $CHCl_3$ gelöst und 90 min auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Suspension filtriert, das Filtrat mit jeweils 50 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt, wobei 5.67 g (15.5 mmol, 97 %) Dibromid **75** als leicht beiger Feststoff erhalten wurden. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.17–6.97 (m, 8H), 5.35 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 14.2, 11.2 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 14.2, 8.5 Hz, 2H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 138.5 (2C), 136.5 (2C), 131.1 (2C), 131.0 (2C), 129.2 (2C), 128.1 (2C), 53.1 (2C), 43.8 (2C). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3019, 2949, 2926, 1490, 1450, 1314, 1210, 1147, 1111, 908, 782, 758, 737, 655, 595, 584. HR-MS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{16}H_{14}Br_2$ $[M+e^-]$: 363.9487, gefunden: 363.9475.

Verbindung **76** [238]**76**

5.67 g (15.5 mmol) Dibromid **75** wurden in 100 mL THF gelöst und langsam zu einer 0 °C kalten Lösung von 77 mL (77.4 mmol) KO^tBu (1 M in THF) gegeben. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und 14 h gerührt, bevor sie durch Zugabe von 100 mL Wasser abgebrochen wurde. Anschließend wurde mit 3 × 50 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan) gereinigt, wobei 2.73 g (13.4 mmol, 86 %) DBCOT **76** als weißer kristalliner Feststoff erhalten wurden. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.19–7.15 (m, 4H), 7.12–7.06 (m, 4H), 6.80–6.76 (m, 4H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.2 (4C), 133.4 (4C), 129.2 (4C), 127.0 (4C). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3055, 3005, 2963, 2924, 1923, 1651, 1491, 1432, 1400, 1089, 1040, 961, 947, 838, 772, 741, 696, 566, 544, 506, 469, 448. HR-MS (EI, 70 eV): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₂ [M+e⁻]: 204.0955, gefunden: 204.0947.

Verbindung **148** [274]**148**

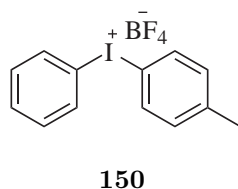
4 mL konzentrierte Salzsäure wurden mit 10 mL Wasser verdünnt und mit 224 μL (2.00 mmol) Iodbenzol versetzt. 1.13 g (12.5 mmol) NaClO₂ wurden über 10 min portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend 3 h bei RT gerührt. Das gelbe Präzipitat wurde abfiltriert, mit je 5 mL Wasser und Petrolether gewaschen und im FV getrocknet, wobei 479 mg (1.74 mmol, 87 %) Iodobenzoldichlorid **148** als gelber spröder Feststoff erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.20–8.17 (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 134.0 (2C), 132.2, 131.7 (2C), 125.5. HR-MS (EI, 70 eV): *m/z* berechnet für C₆H₅Cl₂I [M–e⁻]: 273.8808, gefunden: 273.8660.

Verbindung **149** [275,276]**149**

640 mg (3.00 mmol) *m*-CPBA wurden in 10 mL CH₂Cl₂ gelöst und mit 310 μL (2.70 mmol) Iodbenzol und 850 μL (6.80 mmol) BF₃ · OEt₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei RT gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 370 mg (3.00 mmol) Phenylboronsäure zugegeben und weitere 15 min bei RT gerührt, bevor die Reaktionslösung über eine kurze Filtersäule (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 19:1) vorgereinigt wurde. Nachdem die CH₂Cl₂/MeOH-Fractionen auf 20 mL konzentriert wurden, wurden 20 mL Et₂O zugegeben und die Zielverbindung über Nacht bei 4 °C kristallisiert. Nach Trocknen im FV wurden 394 mg (1.07 mmol, 40 %) der hypervalenten Iodverbindung **149** als beiger kristalliner Feststoff erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.05–8.00 (m, 4H), 7.68–7.62

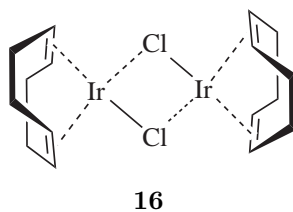
(m, 2H), 7.52–7.46 (m, 4H). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.5$ (6C), 133.1 (2C), 132.8 (4C). HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{I}$ $[\text{M}-\text{BF}_4^-]$: 280.9822, gefunden: 280.9819.

Verbindung 150 [275,276]

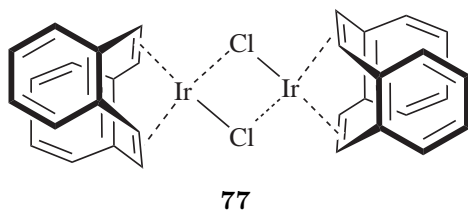


640 mg (3.00 mmol) *m*-CPBA wurden in 10 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 310 μL (2.70 mmol) Iodbenzol und 850 μL (6.80 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei RT gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 408 mg (3.00 mmol) *p*-Tolylboronsäure zugegeben und weitere 15 min bei RT gerührt, bevor die Reaktionslösung über eine kurze Filtersäule ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1) vorgereinigt wurde. Nachdem die $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Fraktionen auf 20 mL konzentriert wurden, wurden 20 mL Et_2O zugegeben und die Zielverbindung über Nacht bei 4 °C kristallisiert. Nach Trocknen im FV wurden 937 mg (2.45 mmol, 91 %) der hypervalenten Iodverbindung **150** als beiger kristalliner Feststoff erhalten. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ – 7.98 (m, 2H), 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.3$, 135.7 (2C), 135.2 (2C), 133.5 (2C), 132.8, 132.6 (2C), 112.6, 108.4, 21.6. HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{I}$ $[\text{M}-\text{BF}_4^-]$: 294.9978, gefunden: 294.9975.

Verbindung 16 [206,277]



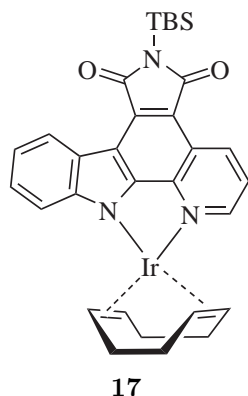
2.00 g (5.40 mmol) $\text{IrCl}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ wurden in 35 mL Wasser gelöst und portionsweise mit 11.0 mL (89.6 mmol) in 44 mL Isopropanol gelöstem COD versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h auf 100 °C erhitzt, bevor das Volumen der Lösung um die Hälfte reduziert wurde. Nach Abkühlen auf RT wurde die rotorange Suspension filtriert, das Präzipitat mit kaltem MeOH gewaschen und im FV getrocknet, wobei 1.46 g (2.17 mmol, 80 %) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ **16** als leuchtend rotoranger kristalliner Feststoff erhalten wurden.

Verbindung 77 ^[235]

960 mg (4.69 mmol) Iridium(I)-Vorläufer **16** wurden in 12 mL CH₂Cl₂ gelöst, mit 1.50 g (2.23 mmol) in 10 mL CH₂Cl₂ gelöstem DBCOT **76** versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die gelbe Suspension wurde mit 10 mL Hexan versetzt und zentrifugiert. Das Präzipitat wurde im FV getrocknet, wobei 1.88 g (2.17 mmol, 78 %) des intensiv gelben Iridium(I)-Vorläufers **77** erhalten wurden. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.01–6.97 (m, 8H), 6.88–6.84 (m, 8H), 5.32 (s, 8H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 144.6 (8C), 128.4 (8C), 126.1 (8C), 126.0 (8C). HR-MS (APCI): *m/z* berechnet für C₃₂H₂₅Cl₂Ir₂ [M+H⁺]: 865.0565, gefunden: 865.0572.

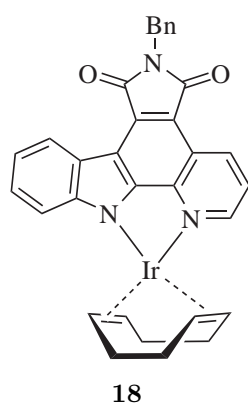
5.4. Synthese von Iridium(I)-Komplexen

Verbindung 17^[19,25]



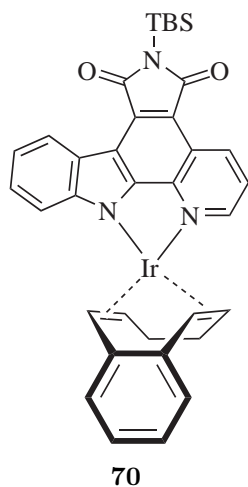
20.0 mg (49.8 μmol) Pyridocarbazol **12**, 5.5 mg (39.8 μmol) K_2CO_3 und 18.4 mg (27.4 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ **16** wurden vorgelegt, 15 min im FV getrocknet und anschließend in 3 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 4 h Rühren bei RT wurde der violette Niederschlag zentrifugiert und mit 3 mL MeCN/MeOH 2:1 gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 33.2 mg (47.4 μmol , 95 %) Iridium(I)-Komplex **17** als dunkelvioletter Feststoff erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.37 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 1H), 7.38–7.29 (m, 2H), 5.40–5.38 (m, 2H), 4.16–4.15 (m, 2H), 2.52–2.30 (m, 4H), 1.98–1.90 (m, 2H), 1.79–1.70 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.62 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 175.3, 174.4, 157.4, 150.8, 146.6, 145.0, 138.2, 133.1, 127.1, 125.3, 124.8, 122.1, 121.0, 120.4, 116.7, 116.3, 114.8, 65.8 (2C), 60.0 (2C), 32.7 (2C), 30.3 (2C), 26.5 (3C), 19.1, –4.0 (2C). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2882, 2857, 1751, 1688, 1520, 1492, 1471, 1442, 1412, 1403, 1338, 1322, 1306, 1259, 1229, 1048, 847, 827, 796, 747, 666. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 702.2122, gefunden: 702.2095.

Verbindung 18^[19,25]



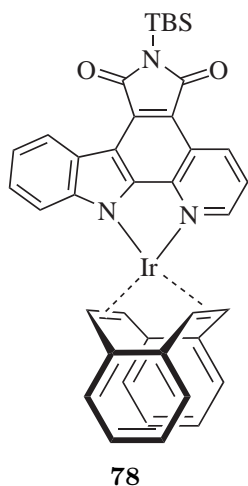
40.0 mg (106 μmol) Pyridocarbazol **13**, 11.7 mg (84.8 μmol) K_2CO_3 und 39.3 mg (58.2 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ **16** wurden vorgelegt, 30 min im FV getrocknet und anschließend in 6 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 4 h Rühren bei RT wurde die violette Suspension zentrifugiert und der Niederschlag mit 2 mL MeCN/MeOH 2:1 gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 67.6 mg (99.9 μmol , 94 %) Iridium(I)-Komplex **18** als dunkelvioletter Feststoff erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 5H), 5.38–5.37 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.13–4.12 (m, 2H), 2.54–2.48 (m, 2H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.98–1.93 (m, 2H), 1.80–1.74 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.6, 168.9, 157.5, 151.0, 146.7, 144.4, 137.8, 137.2, 130.8, 128.8 (4C), 127.9, 127.4, 125.4, 124.7, 122.3, 121.1, 120.7, 116.9, 115.0, 114.1, 65.9 (2C), 60.2 (2C), 41.7, 32.9 (2C), 30.4 (2C). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2932, 2881, 2834, 1751, 1698, 1583, 1523, 1489, 1474, 1440, 1416, 1386, 1333, 1261, 1228, 743, 702, 628. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{IrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 678.1727, gefunden: 678.1718.

Verbindung 70



62.3 mg (399 μmol) MBCOT **69** wurden mit 179 mg (199 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COE})_2]_2$ in 5 mL CH_2Cl_2 gelöst und 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, Rohprodukt $[\text{IrCl}(\text{MBCOT})]_2$ **151** am FV getrocknet und ohne zusätzliche Reinigung direkt weiter umgesetzt. 153 mg (199 μmol) $[\text{IrCl}(\text{MBCOT})]_2$ **151**, 146 mg (363 μmol) Pyridocarbazol **12** und 30.5 mg (218 μmol) K_2CO_3 wurden vorgelegt, 30 min im FV getrocknet und anschließend in 7 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 14 h Rühren bei RT wurde die Suspension zentrifugiert und das Präzipitat mit 2 mL MeCN/MeOH 2:1 und 2 mL Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 251 mg (335 μmol , 84 %) Iridium(I)-Komplex **70** als rotvioletter Feststoff erhalten. $R_f = 0.73$ (CH_2Cl_2).

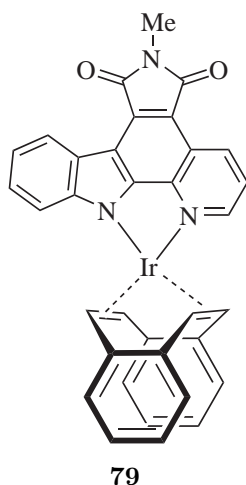
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.30$ (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.07 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49–7.45 (m, 1H, CH_{ar}), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.34–7.30 (m, 1H, CH_{ar}), 7.28–7.24 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-MBCOT}}$), 7.12–7.07 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-MBCOT}}$), 5.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.75–5.71 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.55–4.51 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 2.50–2.30 (m, 2H, CH_2 aliph.), 1.69–1.61 (m, 1H, CH_2 aliph.), 1.51–1.43 (m, 1H, CH_2 aliph.), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.65 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.2$ (CO), 174.2 (CO), 157.1, 150.6, 147.1, 145.9, 145.8, 144.7, 138.5, 133.1, 127.4, 126.5, 126.4, 126.4, 126.2, 125.5, 124.9, 122.3, 120.9, 120.8, 117.1, 116.3, 114.6, 66.9 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 64.4 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 61.2 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 59.3 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 32.2 CH_2 aliph., 29.8 CH_2 aliph., 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), -3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954, 2929, 2884, 2857, 1752, 1689$ (CO), 1520, 1493, 1404, 1338, 1259, 1049, 847, 827, 747, 735. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 750.2123, gefunden: 750.2116.

Verbindung 78 ^[26]

50.0 mg (125 μmol) Pyridocarbazol **12**, 10.3 mg (74.7 μmol) K_2CO_3 und 59.2 mg (68.5 μmol) $[\text{IrCl}(\text{DBCOT})]_2$ **77** wurden vorgelegt, 30 min im FV getrocknet und in 5 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 6 h Rühren bei RT wurde die violettrote Suspension zentrifugiert und mit 3 mL MeCN/MeOH 2:1 gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 87.1 mg (109 μmol , 87 %) Iridium(I)-Komplex **78** als violettroter Feststoff erhalten. $R_f = 0.78$ (CH_2Cl_2). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.27$ (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.51 (dd, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.48–7.44 (m, 1H, CH_{ar}), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.15–7.10 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.96–6.92 (m,

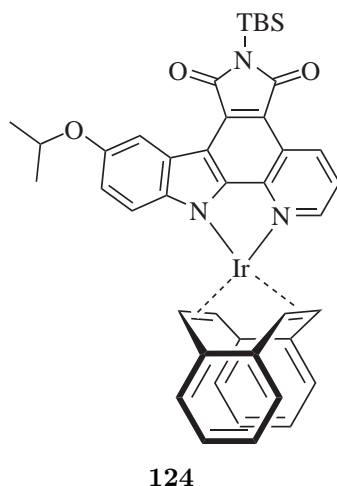
4H, $CH_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.05 (s, 2H, $CH_{\text{olef.}}$), 4.93 (s, 2H, $CH_{\text{olef.}}$), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.69 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 174.9 (CO), 173.9 (CO), 156.5, 150.1, 146.5, 145.1 (3C), 144.1, 138.5, 132.8, 127.5, 126.5 (2C), 126.4 (2C), 126.3 (2C), 126.2 (2C), 125.6, 125.5, 124.7, 122.3, 120.9, 120.6, 117.4, 116.0, 114.2, 65.5 (2C, $CH_{\text{olef.}}$), 60.5 (2C, $CH_{\text{olef.}}$), 26.6 (3C, SiC_q), 19.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -3.7 (2C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2928, 2857, 1752, 1686 (CO), 1521, 1490, 1471, 1403, 1336, 1306, 1258, 1230, 1049, 981, 909, 826, 666. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 798.2122, gefunden: 798.2121.

Verbindung 79^[18]



30.0 mg (99.6 μmol) Pyridocarbazol **14**, 9.6 mg (69.7 μmol) K_2CO_3 und 47.3 mg (54.8 μmol) $[\text{IrCl}(\text{DBCOT})]_2$ **77** wurden vorgelegt, 30 min im FV getrocknet und anschließend in 5 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 14 h Rühren bei RT wurde die Suspension zentrifugiert und das Präzipitat mit 2 mL MeCN/MeOH 2:1 und 2 mL Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 63.2 mg (90.7 μmol , 91 %) Iridium(I)-Komplex **79** als violetter Feststoff erhalten. Aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit wurde Iridium(I)-Komplex **79** ohne zusätzlich Reinigung oder Charakterisierung weiter umgesetzt.

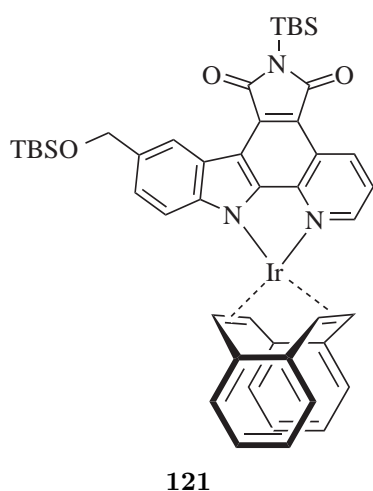
Verbindung 124



30.0 mg (65.3 μmol) Pyridocarbazol **152**, 31.0 mg (35.9 μmol) $[\text{IrCl}(\text{DBCOT})]_2$ **77** und 7.2 mg (52.2 μmol) K_2CO_3 wurden vorgelegt, 15 min im FV getrocknet und anschließend in 3 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 6 h Rühren bei RT wurde die Suspension zentrifugiert und das Präzipitat mit jeweils 2 mL MeCN/MeOH 2:1 und Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 42.4 mg (49.6 μmol , 76 %) Iridium(I)-Komplex **124** als dunkelvioletter Feststoff erhalten. R_f = 0.22 (Hexan/Aceton 7:3). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.60 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.20–7.09 (m, 5H, CH_{ar}), 6.94–6.89 (m, 4H, CH_{ar}), 6.26 (s, 2H, $CH_{\text{olef.}}$), 5.01 (s, 2H, $CH_{\text{olef.}}$), 4.78 (quint, J = 6.1 Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.64 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 175.2 (CO), 174.0 (CO), 157.4, 152.8, 146.5, 145.7, 145.1, 145.0, 144.9, 139.0, 133.5, 126.4 (2C), 126.4 (2C), 126.3 (2C), 126.2 (2C), 125.8, 122.1, 120.8, 119.3, 116.8, 116.3, 115.0, 110.9, 71.2 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 65.7 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 60.4 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 26.7 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.4 (2C, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 19.3 (SiC_q), -3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 2 Kohlenstoffe fehlen. FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2929, 2858, 1750, 1691 (CO), 1609, 1463, 1331, 1266, 1215, 1048, 847, 750. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{IrN}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 856.2542, gefunden: 856.2542.

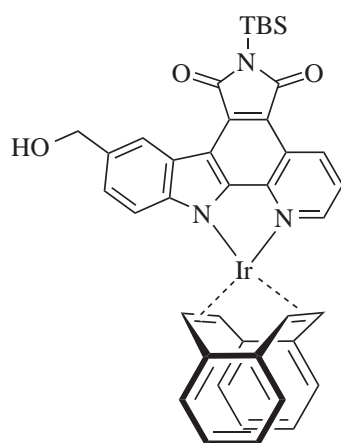
Verbindung 121



30.0 mg (55.0 μmol) Pyridocarbazol **113**, 26.1 mg (30.2 μmol) $[\text{IrCl}(\text{DBCOT})]_2$ **77** und 5.3 mg (38.5 μmol) K_2CO_3 wurden vorgelegt, 15 min im FV getrocknet und anschließend in 4.5 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 6 h Rühren bei RT wurde die Suspension zentrifugiert und das Präzipitat mit jeweils 2 mL MeCN/MeOH 2:1 und Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 43.3 mg (46.0 μmol , 84 %) Iridium(I)-Komplex **121** als violetter Feststoff erhalten. R_f = 0.88 (CH_2Cl_2). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.31 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.73 (s, 1H, CH_{ar}), 8.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.60 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.55 (s, 2H, CH_{ar}), 7.17–7.15 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$),

7.10–7.08 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.95–6.90 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.28 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.02 (s, 2H, CH_2OTBS), 4.94 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.65 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.22 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 175.1 (CO), 174.0 (CO), 157.2, 149.9, 146.5 (2C), 145.1 (3C), 144.5, 138.8, 134.2, 133.1, 126.6 (2C), 126.4 (2C), 126.4 (2C), 126.3 (2C), 126.2 (2C), 124.8, 122.9, 122.2, 120.7, 117.2, 116.3, 114.4, 65.7 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 60.6 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), 18.7 (SiC_q), -3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2928, 2855, 1748, 1685 (CO), 1494, 1469, 1413, 1332, 1304, 1261, 1074, 1048, 847, 830, 777, 751, 724, 667. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{IrN}_3\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 942.3094, gefunden: 942.3105.

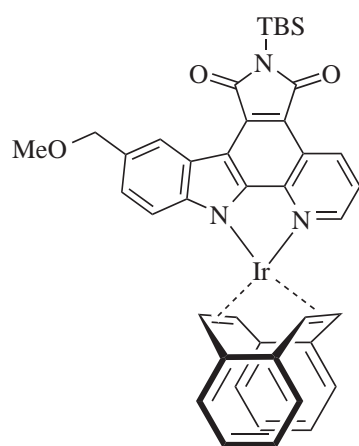
Verbindung 119



119

36.4 mg (84.3 μmol) Pyridocarbazol **91**, 40.0 mg (46.4 μmol) $[\text{IrCl}(\text{DBCOT})]_2$ **77** und 8.2 mg (59.0 μmol) K_2CO_3 wurden vorgelegt, 15 min im FV getrocknet und anschließend in 4.5 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 16 h Rühren bei RT wurde die Suspension zentrifugiert und das Präzipitat mit jeweils 2 mL MeCN/MeOH 2:1 und Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 56.9 mg (68.8 μmol , 82 %) Iridium(I)-Komplex **119** als rotvioletter Feststoff erhalten. Aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit wurde Verbindung **119** ohne zusätzliche Reinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

Verbindung 120

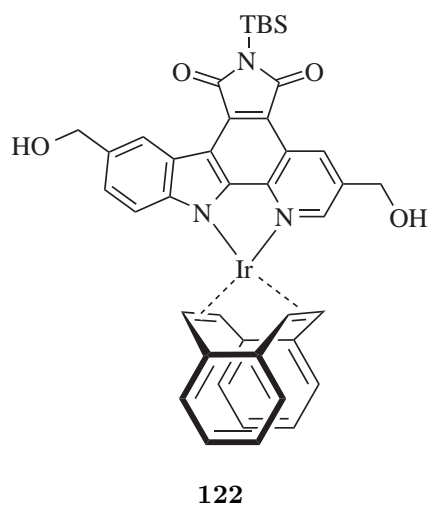


120

60.0 mg (135 μmol) Pyridocarbazol **112**, 64.0 mg (74.1 μmol) $[\text{IrCl}(\text{DBCOT})]_2$ **77** und 13.0 mg (94.3 μmol) K_2CO_3 wurden vorgelegt, 15 min im FV getrocknet und anschließend in 6 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 16 h Rühren bei RT wurde die Suspension zentrifugiert und das Präzipitat mit jeweils 2 mL MeCN/MeOH 2:1 und Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 61.7 mg (73.4 μmol , 55 %) Iridium(I)-Komplex **120** als dunkelvioletter Feststoff erhalten. $R_f = 0.26$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.39$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.71 (s, 1H, CH_{ar}), 8.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73 (dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.19–7.15 (m, 4H,

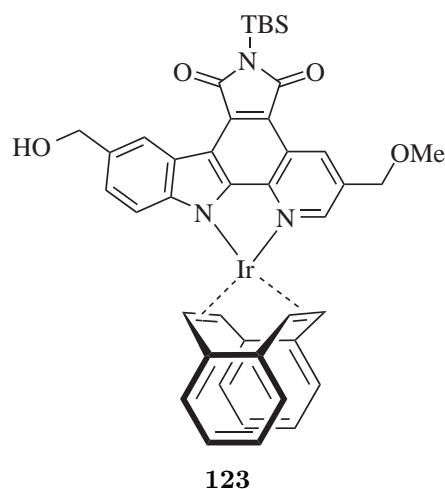
$\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.97–6.95 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.29 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.08 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.69 (s, 2H, CH_2OMe), 3.47 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.63 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2929, 2885, 2857, 1750, 1686$ (CO), 1492, 1330, 1263, 1100, 1083, 1049, 826, 750, 667. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{IrN}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 842.2386, gefunden: 842.2399.

Verbindung 122



30.0 mg (65.0 μmol) Pyridocarbazol **116**, 31.0 mg (35.7 μmol) $[\text{IrCl}(\text{DBCOT})]_2$ **77** und 6.3 mg (45.5 μmol) K_2CO_3 wurden vorgelegt, 15 min im FV getrocknet und anschließend in 4.5 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 4 h Rühren bei RT wurde die Suspension zentrifugiert und das Präzipitat mit jeweils 2 mL MeCN/MeOH 2:1 und Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 37.8 mg (44.1 μmol , 68 %) Iridium(I)-Komplex **122** als violetter Feststoff erhalten. Aufgrund der äußerst schlechten Löslichkeit wurde Iridium(I)-Komplex **122** ohne zusätzlich Reinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

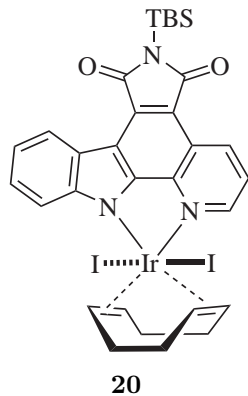
Verbindung 123



21.0 mg (44.2 μmol) Pyridocarbazol **117**, 21.0 mg (24.3 μmol) $[\text{IrCl}(\text{DBCOT})]_2$ **77** und 4.3 mg (30.9 μmol) K_2CO_3 wurden vorgelegt, 15 min im FV getrocknet und anschließend in 4.5 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert. Nach 6 h Rühren bei RT wurde die Suspension zentrifugiert und das Präzipitat mit jeweils 2 mL MeCN/MeOH 2:1 und Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im FV wurden 23.4 mg (26.7 μmol , 61 %) Iridium(I)-Komplex **123** als violetter Feststoff erhalten. Iridium(I)-Komplex **123** wurde ohne zusätzlich Reinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

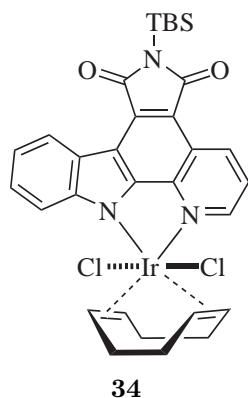
5.5. Synthese von Iridium(III)-Komplexen

Verbindung 20 ^[25]



95.0 mg (136 μ mol) Iridium(I)-Komplex **17** wurde in 15 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 36.3 mg (143 μ mol) I_2 versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2 /Hexan 4:1) ergaben 126 mg (132 μ mol, 92 %) Iridium(III)-Komplex **20** als violetten Feststoff. $R_f = 0.65$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.37$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.81–6.79 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.95–5.94 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.30–3.26 (m, 2H, CH_2 aliph.), 3.17–3.13 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.99–2.89 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.08 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ (CO), 174.3 (CO), 155.2, 147.3, 145.8, 145.3, 137.8, 133.3, 127.4, 126.2, 125.1, 122.6, 122.4, 120.9, 117.6, 117.3, 113.0, 84.7 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 82.1 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 34.3 (2C, CH_2 aliph.), 32.1 (2C, CH_2 aliph.), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), -3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954, 2927, 2856, 1752, 1690$ (CO), 1585, 1522, 1501, 1473, 1418, 1405, 1341, 1322, 1305, 1266, 1231, 1050, 846, 827, 795, 746. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}-\text{I}_2+\text{H}^+]$: 702.2122, gefunden: 702.2133.

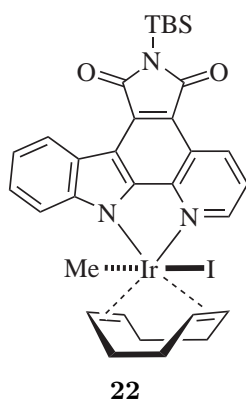
Verbindung 34



110 mg (115 μ mol) Iridium(III)-Komplex **20** wurden in 10 mL THF gelöst, mit 150 mg (575 μ mol) TBACl versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt, wobei 58.0 mg (74.8 μ mol, 65 %) Dichlorokomplex **34** als intensiv rotoranger Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.46$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.43$ (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (dd, $J = 5.2, 0.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54–7.50 (m, 1H, CH_{ar}), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.88–6.87 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.10–6.08 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.12–3.05 (m, 2H, CH_2 aliph.), 3.02–2.94 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.47–2.42 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.39–2.33 (m, 2H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.2$ (CO), 174.3 (CO), 154.0, 147.0, 144.8, 143.3, 138.1, 133.7, 127.5, 126.3, 124.2, 122.8, 122.4, 120.7, 117.5, 116.8, 112.7, 98.5 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 95.3 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 31.6 (2C, CH_2 aliph.), 29.2 (2C, CH_2 aliph.), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), -3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ = 2926, 2855, 1749, 1690 (CO), 1585, 1502, 1470, 1415, 1341, 1268, 1232, 1179, 1050, 825, 774, 746, 693. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{31}H_{35}Cl_2IrN_3O_2Si$ $[M+H^+]$: 772.1499, gefunden: 772.1500.

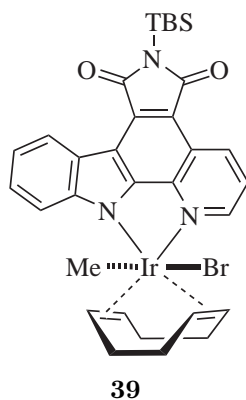
Verbindung 22 ^[19,25]



75.8 mg (108 μ mol) Pyridocarbazol **17** wurden in 7.5 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 461 μ L (5.41 mmol) MeI versetzt und 12 h unter Ausschluss von Licht bei RT gerührt, wobei sich die violette Lösung intensiv rot färbte. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt, wobei 83.9 mg (99.5 μ mol, 92 %) **22** als intensiv roter Feststoff erhalten wurden. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44–6.40 (m, 1H), 5.51–5.42 (m, 2H), 4.61–4.57 (m, 1H), 3.37–

3.14 (m, 2H), 2.80–2.60 (m, 2H), 2.57–2.45 (m, 2H), 2.21–2.04 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.62 (s, 6H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.1, 174.3, 153.9, 147.5, 144.2, 143.7, 136.9, 133.4, 127.1, 125.9, 124.1, 122.7, 122.2, 120.4, 116.8, 116.6, 113.0, 80.8, 80.3, 78.5, 78.0, 34.8, 32.6, 29.3, 27.3, 26.4 (3C), 19.1, 10.6, –4.0 (2C). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2921, 2852, 1748, 1686, 1494, 1413, 1402, 1337, 1318, 1300, 1256, 1230, 1049, 826, 816, 742, 726. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{32}H_{37}IrN_3O_2Si$ $[M-I^-]$: 716.2279, gefunden: 716.2281.

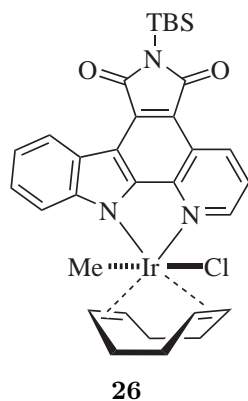
Verbindung 39



35.0 mg (41.5 μ mol) Iridium(III)-Komplex **22** wurden in 3 mL CH_2Cl_2 /MeCN 1:1 gelöst und auf 0 °C gekühlt. 45.7 μ L (45.7 μ mol) $AgBF_4$ (1 M in MeCN) wurden zugegeben und die Lösung 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 128 mg (1.25 mmol) NaBr hinzugefügt und weitere 12 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /MeOH 99:1) gereinigt, wodurch 3.9 mg (4.90 μ mol, 12 %) Iridium(III)-Komplex **39** als roter Feststoff erhalten wurden. R_f = 0.33 (CH_2Cl_2). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.41 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.95 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.09 (dd, J = 5.3, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.60 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.51–7.46 (m, 1H, CH_{ar}), 7.39–7.34 (m, 1H, CH_{ar}), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.37–6.31 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.60–5.54 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.49–5.42 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 4.77–4.72 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 3.33–3.21 (m, 1H, $CH_{2\ aliph.}$), 3.17–3.05 (m, 1H, $CH_{2\ aliph.}$), 2.83–2.63 (m, 2H, $CH_{2\ aliph.}$), 2.36–2.29 (m, 1H, $CH_{2\ aliph.}$), 2.24–2.07 (m, 3H, $CH_{2\ aliph.}$), 1.84 (s,

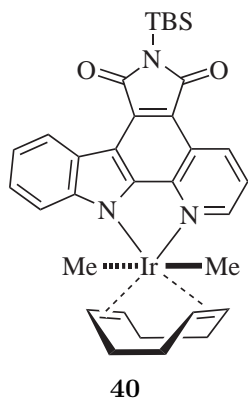
3H, IrCH₃), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H, Si(CH₃)₂).

Verbindung 26



54.0 mg (64.1 μ mol) Iridium(III)-Komplex **22** wurden in 15 mL MeCN/CH₂Cl₂ 2:1 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden zunächst 18.7 mg (96.1 μ mol) AgBF₄ und sofort im Anschluss 35.6 mg (128 μ mol) TBACl zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wurde filtriert, das Filtrat zur Trockene eingeeengt und das Rohprodukt mittels SC (CH₂Cl₂/Aceton 9:1) gereinigt, wobei 32.7 mg (43.5 μ mol, 68 %) **26** als roter Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.27$ (CH₂Cl₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.41$ (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.06 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50–7.46 (m, 1H, CH_{ar}), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.25–6.21 (m, 1H, CH_{olef.}), 5.64–5.60 (m, 1H, CH_{olef.}), 5.38–5.34 (m, 1H, CH_{olef.}), 4.81–4.77 (m, 1H, CH_{olef.}), 3.23–3.14 (m, 1H, CH_{2 aliph.}), 3.07–2.98 (m, 1H, CH_{2 aliph.}), 2.81–2.62 (m, 2H, CH_{2 aliph.}), 2.17–1.98 (m, 4H, CH_{2 aliph.}), 1.74 (s, 3H, IrCH₃), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.3$ (CO), 174.4 (CO), 153.8, 147.5, 144.0, 143.2, 137.3, 133.6, 127.2, 126.0, 124.1, 122.8, 122.3, 120.5, 116.9, 116.6, 113.1, 87.3 (CH_{olef.}), 85.4 (CH_{olef.}), 84.7 (CH_{olef.}), 82.2 (CH_{olef.}), 31.5 (CH_{2 aliph.}), 30.7 (CH_{2 aliph.}), 29.0 (CH_{2 aliph.}), 28.7 (CH_{2 aliph.}), 26.6 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC_q), 1.3 (IrCH₃), –3.8 (2C, Si(CH₃)₂). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3039, 2924, 2856, 1748, 1690$ (CO), 1585, 1498, 1470, 1416, 1340, 1267, 1232, 1177, 1138, 1048, 1010, 981, 827, 746, 694. HR-MS (APCI): m/z berechnet für C₃₂H₃₇IrN₃O₂Si [M–Cl][–]: 716.2279, gefunden: 716.2281.

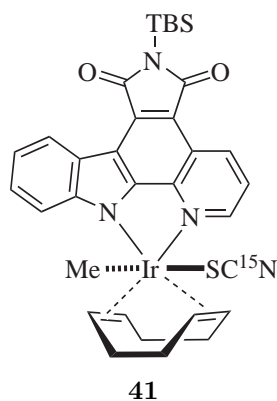
Verbindung 40 [25]



35.2 mg (41.8 μ mol) Iridium(III)-Komplex **20** und 8.0 mg (41.8 μ mol) CuI wurden in 5 mL THF gelöst und auf –78 °C gekühlt. 62.6 μ L (62.6 μ mol) MeMgBr (1 M in THF) wurden zugegeben und die Reaktionslösung wurde 10 min bei –78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL Wasser abgebrochen und das Kältebad wurde entfernt. Anschließend wurde mit 3 \times 10 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit je 10 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc 9:1) ergab 19.4 mg (26.6 μ mol, 63 %) Iridium(III)-Komplex **40** als pinken Feststoff. $R_f = 0.92$ (CH₂Cl₂). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.33$ (d, $J = 8.3$ Hz,

1H, CH_{ar}), 8.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.51 (dd, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.83–4.81 (m, 2H, $CH_{olef.}$), 3.83–3.82 (m, 2H, $CH_{olef.}$), 2.80–2.64 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.95–1.90 (m, 2H, CH_2 aliph.), 1.86–1.81 (m, 2H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.87 (s, 6H, $IrCH_3$), 0.62 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 175.5$ (CO), 174.8 (CO), 152.6, 147.8, 143.0, 142.2, 135.1, 133.3, 126.5, 125.7, 123.8, 123.2, 121.8, 120.0, 116.0, 115.6, 113.4, 72.1 (2C, $CH_{olef.}$), 68.6 (2C, $CH_{olef.}$), 31.0 (2C, CH_2 aliph.), 29.3 (2C, CH_2 aliph.), 26.7 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 19.3 (SiC_q), 4.1 (2C, $IrCH_3$), -3.8 (2C, $Si(CH_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2926, 2900, 2855, 1749, 1687$ (CO), 1584, 1524, 1498, 1472, 1415, 1341, 1320, 1306, 1291, 1268, 1231, 1049, 847, 827, 797. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{33}H_{41}IrN_3O_2$ $[M+H^+]$: 732.2592, gefunden: 732.2596.

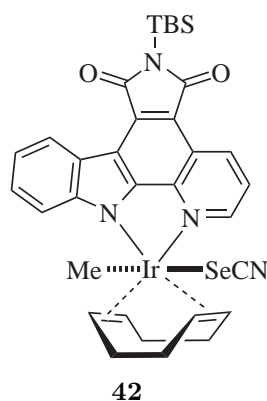
Verbindung 41



28.2 mg (33.5 μ mol) Komplex **22** wurden in 5 mL MeCN/ CH_2Cl_2 1:1 gelöst und auf 0 °C gekühlt. 6.5 mg (33.5 μ mol) $AgBF_4$ wurden zugegeben und die Reaktion wurde 5 min gerührt, bevor die Lösung mit 3.5 mg (35.1 μ mol) $KSC^{15}N$ versetzt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und weitere 15 min gerührt, bevor das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC (CH_2Cl_2 /Aceton 19:1) gereinigt wurde. Es konnten 23.9 mg (30.8 μ mol, 92 %) des ^{15}N -markierten Komplexes **41** als Isomerengemisch mit S- und N-koordiniertem Thiocyanat (3:1) als roter Feststoff erhalten werden. Die Zuordnung der Isomere erfolgte über einen

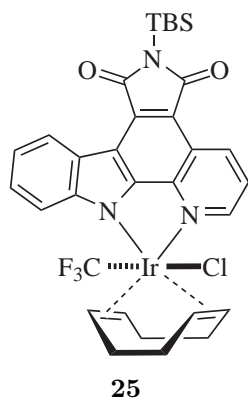
Vergleich mit dem Benzyl-geschützten Komplex, von dem eine Molekülstruktur erhalten wurde,^[19] einem Literaturvergleich und der Verschiebung des ^{15}N -markierten Thiocyanats.^[218,219] $R_f = 0.50$ (CH_2Cl_2 /Aceton). S-koordiniertes Thiocyanat: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.46$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49–7.45 (m, 1H, CH_{ar}), 7.40–7.36 (m, 1H, CH_{ar}), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.73–5.70 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.53–5.48 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 4.89–4.85 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 4.69–4.65 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 3.18–2.90 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.88–2.66 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.27–2.01 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.72 (s, 3H, $IrCH_3$), 1.07 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). ^{15}N -NMR (40 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -136.3$. N-koordiniertes Thiocyanat: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.48$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63 (dd, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49–7.45 (m, 1H, CH_{ar}), 7.40–7.36 (m, 1H, CH_{ar}), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.14–6.10 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.70–5.66 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.32–5.27 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 4.92–4.88 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 3.18–2.90 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.88–2.66 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.27–2.01 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.52 (s, 3H, $IrCH_3$), 1.08 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.63 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). ^{15}N -NMR (40 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -268.7$.

Verbindung 42



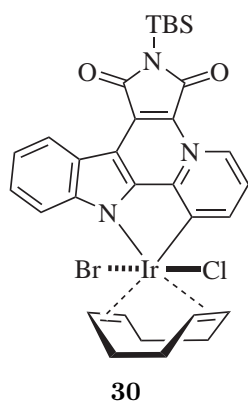
30.6 mg (36.3 μmol) Iridium(III)-Komplex **22** wurden in 4 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 1:1 gelöst und auf 0 °C gekühlt. 7.4 mg (38.1 μmol) AgBF_4 wurden in 2 mL MeCN gelöst, ebenfalls auf 0 °C gekühlt und zu der ersten Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend sofort mit 7.9 mg (54.5 μmol) KSeCN versetzt und weitere 15 min bei RT gerührt. Durch Zugabe von 10 mL Et_2O wurden überschüssige Salze präzipitiert und durch Zentrifugation abgetrennt. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19:1) gereinigt. Nach Trocknen im FV wurden 24.8 mg (30.2 μmol , 83 %) Iridium(III)-Komplex **42** als roter kristal-

liner Feststoff erhalten. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] $R_f = 0.52$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.45$ (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49–7.45 (m, 1H, CH_{ar}), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.73–5.69 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.41–5.37 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.86–4.83 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.57–4.54 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.25–3.09 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.88–2.70 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.38–2.18 (m, 3H, CH_2 aliph.), 2.11–2.05 (m, 1H, CH_2 aliph.), 1.73 (s, 3H, IrCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ (CO), 174.3 (CO), 153.5, 147.4, 144.1, 143.4, 137.3, 133.3, 127.3, 126.3, 124.3, 123.0, 122.8, 120.8, 117.7, 117.1, 112.6, 106.7 (SeCN), 84.9 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 83.2 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 79.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 78.7 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 32.8 (CH_2 aliph.), 30.6 (CH_2 aliph.), 30.3 (CH_2 aliph.), 28.7 (CH_2 aliph.), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), 8.1 (IrCH_3), -3.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{77}Se -NMR (76 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.8$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 2926, 2857, 2111$ (SeCN), 1752, 1689 (CO), 1415, 1362, 1341, 1323, 1306, 1267, 1232, 1176, 1051, 847, 827, 748, 732. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}-\text{SeCN}^-$]: 716.2279, gefunden: 716.2272.

Verbindung 25 ^[25,278]

30.1 mg (42.9 μmol) Iridium(I)-Komplex **17** und 43.8 mg (129 μmol) 5-(Trifluormethyl)dibenzothiophentetrafluorborat wurden in 6 mL THF gelöst. Die Lösung wurde 5 min mit Stickstoff gespült, bevor sie im Mikrowellenreaktor bei 20 W für 10 min auf 80 °C erhitzt wurde. Anschließend wurden unverzüglich 59.7 mg (215 μmol) TBACl zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das orange Öl in 10 mL CH_2Cl_2 aufgenommen und mit je 10 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt.

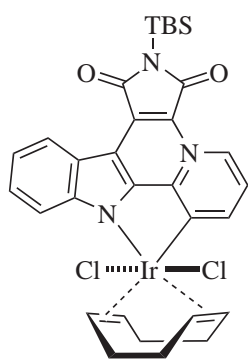
Nach Trocknen im FV wurden 10.0 mg (12.5 μmol , 29 %) Iridium(III)-Komplex **25** als orangeroter Feststoff erhalten. $R_f = 0.26$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.45$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.60 (dd, $J = 8.3$, 5.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.62–6.59 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.47–6.44 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.88–5.85 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.71–5.68 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.15–3.07 (m, 2H, CH_2 aliph.), 3.04–2.93 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.90–2.80 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.50–2.44 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.36–2.13 (m, 3H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.2$ (CO), 174.2 (CO), 154.9, 147.7, 145.4, 144.2, 138.3, 133.8, 127.5, 126.2, 123.8, 122.5, 122.0, 120.7, 117.4, 116.3, 112.5, 99.4 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 96.4 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 90.7 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 88.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 32.4 (CH_2 aliph.), 31.1 (CH_2 aliph.), 29.5 (CH_2 aliph.), 29.3 (CH_2 aliph.), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), 14.3 (IrCF_3), -3.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -21.2$ (s, 3F). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954$, 2926, 2856, 1752, 1690 (CO), 1522, 1502, 1473, 1418, 1342, 1323, 1306, 1268, 1233, 1050, 847, 827, 798, 747. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}^+ [\text{M}-\text{Cl}]$: 770.1996, gefunden: 770.2004.

Verbindung 30 ^[213]

50.0 mg (104 μmol) *iso*-Pyridocarbazol **27** und 38.3 mg (57.0 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ **16** wurden 30 min im FV getrocknet. Anschließend wurde die Mischung in 10 mL CH_2Cl_2 suspendiert und 6 d bei RT gerührt, wobei sich die gelbe Lösung intensiv orange färbte. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt, wodurch 20.9 mg (25.6 μmol , 25 %) *trans*-Iridium(III)-Komplex **30** und 27.5 mg (33.7 μmol , 32 %) *cis*-Iridium(III)-Komplex **32** als intensiv orange Feststoffe erhalten wurden. Die *cis*-/ *trans*-Isomere wurden anhand von Symmetrieüberlegungen zugeordnet, die monodentaten Liganden wurden durch die Molekülstruktur von Komplex **31** (Kapitel C) identifi-

ziert. *trans*-Isomer: $R_f = 0.79$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.72$ (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68–7.64 (m, 1H, CH_{ar}), 7.57 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.46–7.42 (m, 3H, CH_{ar}), 6.87–6.86 (m, 2H, CH_{olef}), 5.64–5.62 (m, 2H, CH_{olef}), 3.09–2.97 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.78–2.73 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.66–2.61 (m, 2H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ (CO), 169.3 (CO), 156.1, 150.1, 145.9, 141.5, 134.4, 129.5, 127.5, 126.4, 126.1, 123.4, 122.4, 121.9, 120.1, 116.4, 114.8, 106.2 (2C, CH_{olef}), 86.9 (2C, CH_{olef}), 32.1 (2C, CH_2 aliph.), 30.1 (2C, CH_2 aliph.), 26.5 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), -3.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). *cis*-Isomer: $R_f = 0.64$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.76$ (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68–7.64 (m, 1H, CH_{ar}), 7.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49–7.43 (m, 3H, CH_{ar}), 6.97–6.93 (m, 1H, CH_{olef}), 6.78–6.74 (m, 1H, CH_{olef}), 5.75–5.71 (m, 1H, CH_{olef}), 5.56–5.53 (m, 1H, CH_{olef}), 3.10–2.88 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.80–2.75 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.63–2.47 (m, 3H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ (CO), 169.3 (CO), 155.8, 150.1, 145.5, 142.4, 134.4, 129.6, 127.6, 126.4, 126.2, 123.3, 122.4, 121.9, 120.0, 116.3, 114.8, 108.7 (CH_{olef}), 107.9 (CH_{olef}), 89.8 (CH_{olef}), 88.3 (CH_{olef}), 32.5 (CH_2 aliph.), 30.8 (CH_2 aliph.), 30.3 (CH_2 aliph.), 29.0 (CH_2 aliph.), 26.5 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), -3.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{BrIrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}-\text{Cl}^-$]: 780.1227, gefunden: 780.1232.

Verbindung 51 [213]

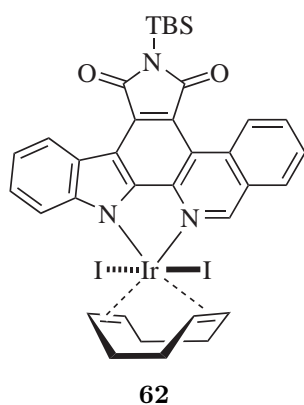


51

100 mg (181 μmol) *iso*-Pyridocarbazol **50** und 73.0 mg (109 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ **16** wurden in 10 mL CH_2Cl_2 suspendiert und für 6 d bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wurde zentrifugiert, das Filtrat bis zur Trockene eingengt und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Reinigung mittels SC (CH_2Cl_2) ergab 20.0 mg (25.9 μmol , 14 %) **51** als orangenen Feststoff. $R_f = 0.64$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.78$ (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68–7.64 (m, 1H, CH_{ar}), 7.56–7.43 (m, 4H, CH_{ar}), 6.88–6.82 (m, 2H, CH_{olef}), 5.67–5.62 (m, 2H, CH_{olef}), 3.00–2.87 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.60–2.45 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.63 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

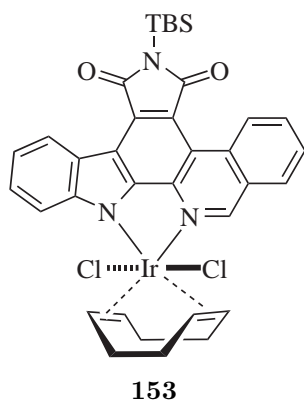
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ (CO), 169.3 (CO), 155.6, 150.0, 145.1, 142.9, 134.3, 129.6, 127.6, 126.4, 126.2, 123.1, 122.4, 121.9, 120.0, 116.1, 114.8, 110.4 (2C, CH_{olef}), 91.2 (2C, CH_{olef}), 31.2 (2C, CH_2 aliph.), 29.2 (2C, CH_2 aliph.), 26.5 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), -4.0 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2929, 2885, 2858, 1757, 1693$ (CO), 1633, 1567, 1511, 1410, 1354, 1311, 1285, 1253, 1228, 1065, 911, 849, 827. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClIrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}-\text{Cl}^-$]: 736.1733, gefunden: 736.1739.

Verbindung 62



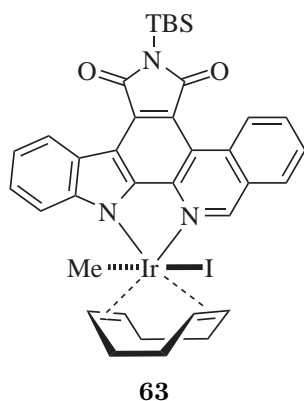
30.0 mg (66.4 μmol) Pyridocarbazol **61**,^[200] 7.3 mg (53.1 μmol) K_2CO_3 und 24.5 mg (36.4 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ **16** wurden in 3 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert und 4 h bei RT gerührt. Die violette Suspension wurde zentrifugiert, das Präzipitat mit 3 mL MeCN/MeOH 2:1 gewaschen, am FV getrocknet und direkt weiter umgesetzt. Dazu wurde der Feststoff in 5 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 16.9 mg (66.4 μmol) I_2 versetzt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silicagel adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt, wobei 38.6 mg (38.4 μmol , 58 %) Iridium(III)-Komplex **62** als schwarzvioletter Feststoff erhalten wurden. Das erhaltene Produkt wurde ohne Charakterisierung weiter umgesetzt.

Verbindung 153



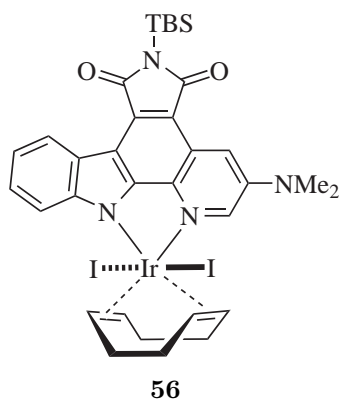
44.2 mg (63.1 μmol) Iridium(I)-Komplex **154** wurden in 8 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 5 mL Salzsäure (konz.) versetzt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden die Phasen separiert, die organische Phase mit jeweils 10 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt, wodurch 17.6 mg (21.4 μmol , 34 %) Iridium(III)-Komplex **153** als rotoranger Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.32$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.67$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.67 (s, 1H, CH_{ar}), 8.16–8.13 (m, 1H, CH_{ar}), 8.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.56–7.53 (m, 1H, CH_{ar}), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.94–6.92 (m, 2H, CH_{olef}), 6.21–6.20 (m, 2H, CH_{olef}), 3.15–3.10 (m, 2H, CH_2 aliph.), 3.06–3.01 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.54–2.49 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.46–2.40 (m, 2H, CH_2 aliph.), 1.09 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.68 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ (CO), 174.1 (CO), 155.1, 150.8, 147.6, 138.2, 134.8, 134.3, 133.9, 130.6, 130.2, 128.7, 127.8, 127.4, 127.0, 124.0, 121.9, 120.3, 119.1, 117.8, 115.5, 112.2, 99.3 (2C, CH_{olef}), 95.7 (2C, CH_{olef}), 31.7 (2C, CH_2 aliph.), 29.0 (2C, CH_2 aliph.), 26.8 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.4 (SiC_q), –3.4 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 822.1656, gefunden: 822.1665.

Verbindung 63



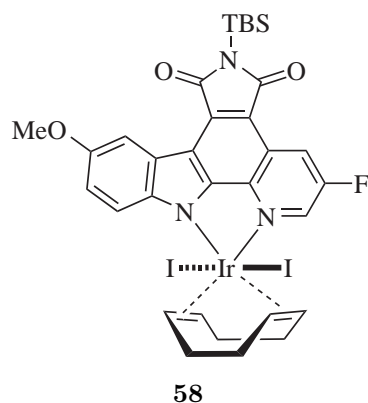
Komplex **63** als roter Feststoff erhalten wurden. Das Produkt wurde ohne Charakterisierung weiter umgesetzt.

Verbindung 56



23.8 mg (50.5 μmol) Pyridocarbazol **52**,^[201] 19.8 mg (29.4 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ und 5.9 mg (42.8 μmol) K_2CO_3 wurden in 3 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert und 3 h bei RT gerührt. Die erhaltene dunkelviolette Suspension wurde zentrifugiert, das Präzipitat mit 2 mL MeCN/MeOH 2:1 gewaschen und am FV getrocknet, wobei der Iridium(I)-Komplex in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Das Zwischenprodukt wurde anschließend in 15 mL CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 14.1 mg (55.6 μmol) I_2 versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /Hexan 7:3) gereinigt, wobei über zwei Stufen 27.7 mg (27.8 μmol , 56 %) Iridium(III)-Komplex **56** als dunkelvioletter Feststoff erhalten wurden. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.45–7.42 (m, 1H, CH_{ar}), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.79–6.78 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.96–5.95 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.33–3.27 (m, 2H, CH_2 aliph.), 3.22–3.14 (m, 8H, CH_2 aliph., $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.01–2.91 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.60 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.5 (CO), 174.6 (CO), 156.6, 147.1, 146.1, 138.3, 133.8, 133.6, 126.3, 125.7, 125.5, 123.7, 120.5, 116.0, 115.2, 114.6, 112.5, 84.2 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 81.8 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 40.9 (CH_2 aliph.), 34.4 (CH_2 aliph.), 32.1 (CH_2 aliph.), 31.7 (3C, CH_2 aliph., $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 26.7 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), –3.7 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{I}_2\text{IrN}_4\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 999.0634, gefunden: 999.0624.

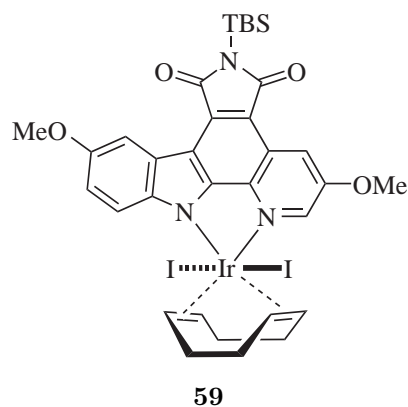
Verbindung 58



20.0 mg (44.5 μmol) Pyridocarbazol **54**,^[201] 29.0 mg (43.4 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ und 7.4 mg (53.4 μmol) K_2CO_3 wurden in 3 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert und 6 h bei RT gerührt. Die erhaltene violette Suspension wurde zentrifugiert, das Präzipitat mit 2 mL MeCN/MeOH 2:1 gewaschen und am FV getrocknet, wobei der Iridium(I)-Komplex in moderater Ausbeute erhalten wurde. Das Intermediat wurde anschließend in 10 mL CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 16.9 mg (66.7 μmol) I_2 versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /Hexan

7:3) gereinigt, wobei über zwei Stufen 26.2 mg (26.1 μmol , 59 %) Iridium(III)-Komplex **58** als dunkelvioletter Feststoff erhalten wurden. Durch C–F-Kopplungen wurden zusätzliche Signale im ^{13}C -NMR erhalten. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.06 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.76–6.74 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.94–5.93 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 3.33–3.11 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.99–2.86 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.61 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.9 (CO), 173.7 (CO), 157.9, 155.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 14.8 Hz), 155.2, 142.9, 142.0, 136.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 35.3 Hz), 134.3, 125.5, 122.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 20.0 Hz), 122.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.4 Hz), 117.9, 116.8, 116.6, 116.5, 113.7, 107.7, 84.7 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 81.8 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 56.4 (OCH_3), 34.4 (2C, CH_2 aliph.), 32.0 (2C, CH_2 aliph.), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (SiC_q), –3.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = –122.20 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1F). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FI}_2\text{IrN}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 1004.0223, gefunden: 1004.0233.

Verbindung 59

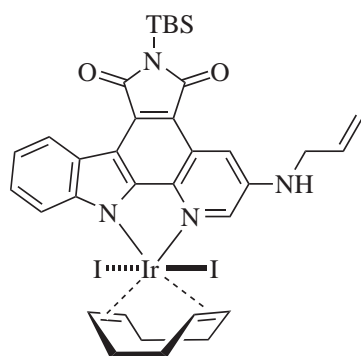


30.0 mg (64.9 μmol) Pyridocarbazol **55**,^[201] 28.4 mg (42.2 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ und 7.2 mg (51.9 μmol) K_2CO_3 wurden in 3 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert und 6 h bei RT gerührt. Die violette Suspension wurde zentrifugiert, das Präzipitat mit 2 mL MeCN/MeOH 2:1 gewaschen und am FV getrocknet, wobei der Iridium(I)-Komplex in guter Ausbeute erhalten wurde. Das Intermediat wurde in 10 mL CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 24.7 mg (97.5 μmol) I_2 versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mit-

tels SC (CH_2Cl_2 /Hexan 7:3) gereinigt, wobei über zwei Stufen 44.0 mg (43.2 μmol , 67 %)

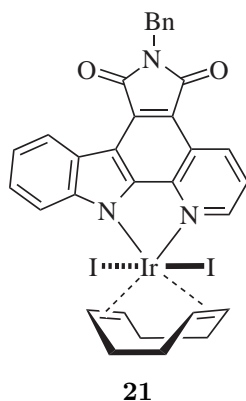
Iridium(III)-Komplex **59** als dunkelvioletter Feststoff erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.74–6.71 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.92–5.90 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.09 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 3.28–3.08 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.97–2.84 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.61 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.4 (CO), 174.1 (CO), 156.1, 154.9, 154.9, 141.9, 140.4, 139.4, 133.6, 125.6, 122.9, 117.1, 116.0, 115.8, 115.5, 113.3, 107.9, 84.5 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 81.9 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 56.8 (OCH_3), 56.4 (OCH_3), 34.4 (2C, CH_2 aliph.), 32.0 (2C, CH_2 aliph.), 26.7 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (SiC_q), –3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{I}_2\text{IrN}_3\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 1016.0423, gefunden: 1016.0430.

Verbindung 57

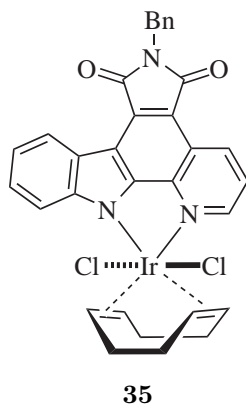


57

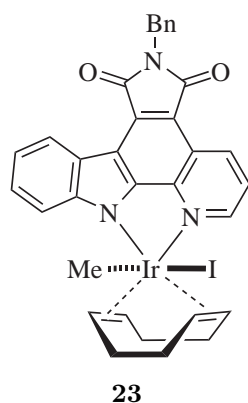
30.0 mg (65.7 μmol) Pyridocarbazol **53**,^[279] 29.0 mg (43.2 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ und 7.0 mg (50.4 μmol) K_2CO_3 wurden in 3 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert und 4 h bei RT gerührt. Die violette Suspension wurde zentrifugiert, das Präzipitat mit 2 mL MeCN/MeOH 2:1 gewaschen und am FV getrocknet, wobei der Iridium(I)-Komplex in mäßiger Ausbeute erhalten wurde. Das Intermediat wurde in 10 mL CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 25.0 mg (98.6 μmol) I_2 versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /Hexan 7:3) gereinigt, wobei über zwei Stufen 20.5 mg (20.3 μmol , 31 %) Iridium(III)-Komplex **57** als dunkelvioletter Feststoff erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.88 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47–7.41 (m, 1H, CH_{ar}), 7.32–7.27 (m, 1H, CH_{ar}), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.77–6.74 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.06–5.93 (m, 1H, NHCH_2CH), 5.88–5.86 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.40 (dd, J = 17.2, 1.2 Hz, 1H, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2$), 5.31 (dd, J = 10.3, 1.2 Hz, 1H, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2$), 4.40 (s, 1H, NH), 3.96 (d, J = 4.7 Hz, 2H, NHCH_2), 3.30–3.06 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.98–2.82 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.60 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

Verbindung **21** [19,25]

95.0 mg (140 μ mol) Iridium(I)-Komplex **18** wurden in 5 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 37.3 mg (147 μ mol) I_2 versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2 /Hexan 4:1) ergaben 115 mg (124 μ mol, 88 %) Iridium(III)-Komplex **21** als violetten Feststoff. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.56–7.51 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81–6.79 (m, 2H), 5.98–5.96 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.34–3.13 (m, 4H), 3.02–2.91 (m, 4H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.3, 168.7, 155.3, 147.3, 145.6, 144.6, 137.3, 136.9, 131.0, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 127.7, 127.5, 126.0, 124.8, 122.6, 122.5, 120.9, 117.7, 114.8, 112.9, 84.5 (2C), 82.0 (2C), 41.6, 34.2 (2C), 32.0 (2C). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3032, 2930, 2853, 1752, 1585, 1525, 1498, 1474, 1419, 1387, 1338, 1230, 1143, 819, 790, 744, 701, 629, 502, 432. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{I}_2\text{IrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 931.9816, gefunden: 931.9794.

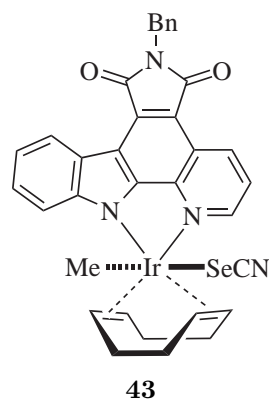
Verbindung **35** [19,25]

39.0 mg (41.9 μ mol) Iridium(III)-Komplex **21** wurde in 6 mL THF gelöst und mit 34.9 mg (126 μ mol) TBACl versetzt. Nach 10 min Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2 /Hexan 4:1) ergab 27.6 mg (36.9 μ mol, 88 %) Iridium(III)-Komplex **35** als dunkelroten Feststoff. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 7.56–7.48 (m, 3H), 7.41–7.20 (m, 5H), 6.89–6.86 (m, 2H), 6.13–6.10 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.16–2.95 (m, 4H), 2.55–2.35 (m, 4H). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3041, 2920, 2850, 1747, 1704, 1585, 1526, 1496, 1416, 1385, 1358, 1336, 1234, 1147, 1105, 739, 699, 632, 498. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{ClIrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{Cl}^-]$: 712.1337, gefunden: 712.1335.

Verbindung **23** [19,25]

84.0 mg (124 μ mol) Iridium(I)-Komplex **18** wurde in 8.5 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 529 μ L (6.21 mmol) MeI versetzt und 12 h unter Ausschluss von Licht bei RT gerührt, wobei sich die violette Lösung intensiv rot färbte. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt, wobei 90.4 mg (110 μ mol, 89 %) **23** als intensiv roter Feststoff erhalten wurden. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.37 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.3, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.52–7.47 (m, 3H), 7.41–7.27 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44–6.38 (m, 1H), 5.52–5.40 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.63–4.57 (m, 1H), 3.39–3.15 (m, 2H), 2.82–2.45 (m, 4H), 2.23–2.07 (m, 2H), 1.91 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.7, 169.0, 154.2, 147.8, 144.3, 143.4, 137.1, 136.7, 131.3, 128.8 (2C), 128.5 (2C), 127.8, 127.5, 125.9, 124.1, 123.0, 122.5, 120.8, 117.4, 114.2, 113.2, 80.9, 80.5, 78.7, 78.2, 41.7, 34.9, 32.7, 29.4, 27.4, 10.8. FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3026, 2916, 1748, 1696, 1585, 1494, 1418, 1385, 1334, 1230, 1156, 791, 697, 628, 500. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{IrN}_3\text{O}_2$ [$\text{M}-\text{I}^-$]: 692.1884, gefunden: 692.1855.

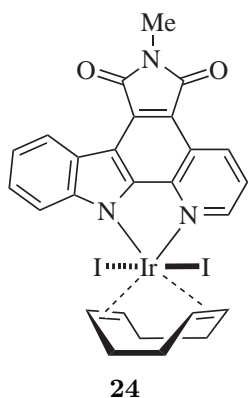
Verbindung **43**

21.2 mg (25.9 μ mol) Iridium(III)-Komplex **23** wurden in 3 mL DMF gelöst, mit 18.6 mg (129 μ mol) KSeCN versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im FV entfernt, der Feststoff in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 5 mL Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/Aceton 1:1) gereinigt, wobei 14.6 mg (18.3 μ mol, 71 %) Iridium(III)-Komplex **43** als roter Feststoff erhalten wurden. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] R_f = 0.23 (Hexan/Aceton 1:1).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.41 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.94 (dd, J = 5.2, 0.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53–7.46 (m, 3H, CH_{ar}), 7.41–7.32 (m, 3H, CH_{ar}), 7.28–7.24 (m, 1H, CH_{ar}), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.71–5.67 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.40–5.35 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.97 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.86–4.82 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.57–4.53 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.25–3.08 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.87–2.69 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.37–2.20 (m, 3H, CH_2 aliph.), 2.11–2.05 (m, 1H, CH_2 aliph.), 1.72 (s, 3H, IrCH_3). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.5 (CO), 168.9 (CO), 153.7, 147.5, 144.1, 142.9, 137.0, 136.9, 131.1, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 127.8, 127.6, 126.2, 124.2, 123.2, 122.9, 120.9, 117.7, 115.0, 112.7, 106.6, 84.9 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 83.2 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 79.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 78.7 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$),

41.8 (NCH₂Ph), 32.8 (CH₂ aliph.), 30.7 (CH₂ aliph.), 30.3 (CH₂ aliph.), 28.7 (CH₂ aliph.), 8.2 (IrCH₃). ⁷⁷Se-NMR (76 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.9$.

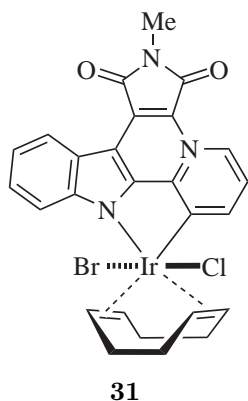
Verbindung 24 ^[25]



45.0 mg (149 μ mol) Pyridocarbazol **14**, 60.1 mg (89.7 μ mol) [IrCl(COD)]₂ **16** und 8.3 mg (59.7 μ mol) K₂CO₃ wurden in 5 mL MeCN/MeOH 2:1 suspendiert und 4 h bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wurde zentrifugiert, das Präzipitat mit jeweils 3 mL MeCN/MeOH 2:1 und Et₂O gewaschen und im FV getrocknet, wobei 74.1 mg (123 μ mol, 83 %) Iridium(I)-Komplex **155** als violetter Feststoff erhalten wurden. Aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit wurde das Rohprodukt nicht charakterisiert und direkt weiter umgesetzt. Der Iridium(I)-Komplex wurde in 25 mL CH₂Cl₂ suspendiert, mit 37.5 mg (160 μ mol) I₂ versetzt und 30 min bei RT gerührt, bevor

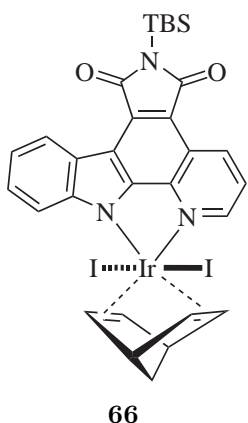
das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (CH₂Cl₂/Hexan 4:1) gereinigt, wobei über zwei Stufen 99.8 mg (117 μ mol, 73 %) Iridium(III)-Komplex **24** als rotbrauner Feststoff erhalten wurden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.32$ (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.97 (dd, $J = 7.9, 0.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.10 (dd, $J = 5.3, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.64 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57–7.53 (m, 1H, CH_{ar}), 7.42–7.38 (m, 1H, CH_{ar}), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.81–6.76 (m, 2H, CH_{olef.}), 5.97–5.92 (m, 2H, CH_{olef.}), 3.32–3.24 (m, 2H, CH₂ aliph.), 3.29 (s, 3H, NCH₃), 3.18–3.10 (m, 2H, CH₂ aliph.), 3.00–2.88 (m, 4H, CH₂ aliph.). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.9$ (CO), 169.3 (CO), 155.4, 147.4, 145.8, 144.7, 137.4, 131.3, 127.6, 126.1, 124.9, 122.7, 122.5, 121.0, 117.8, 115.1, 113.1, 84.7 (2C, CH_{olef.}), 82.1 (2C, CH_{olef.}), 34.3 (2C, CH₂ aliph.), 32.1 (2C, CH₂ aliph.), 24.1 (NCH₃). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3040, 2941, 2906, 2850, 1754, 1698$ (CO), 1585, 1525, 1498, 1440, 1414, 1378, 1335, 1229, 1143, 1013, 987, 847, 792, 730. HR-MS (APCI): m/z berechnet für C₂₆H₂₃I₂IrN₃O₂ [M+H⁺]: 855.9503, gefunden: 855.9512.

Verbindung 31 [213]



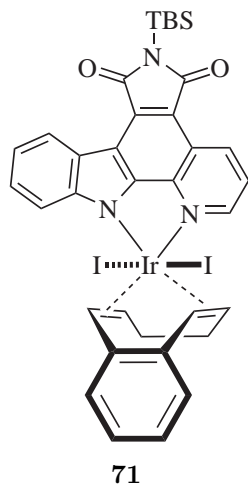
50.0 mg (131 μmol) *iso*-Pyridocarbazol **29** und 48.3 mg (71.9 μmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ **16** wurden in 10 mL CH_2Cl_2 suspendiert und 72 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /Hexan 7:3) gereinigt, wobei 5.4 mg (7.54 μmol , 6 %) des *trans*-Isomers und 40.4 mg (56.4 μmol , 43 %) des *cis*-Isomers als intensiv oranger Feststoff erhalten wurden. Lediglich das *trans*-Isomer **31** wurde charakterisiert. $R_f = 0.47$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.69$ (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69–7.66 (m, 1H, CH_{ar}), 7.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50–7.44 (m, 3H, CH_{ar}), 6.97–6.92 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.77–6.73 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.75–5.71 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.56–5.52 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.33 (s, 3H, NCH_3), 3.11–2.87 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.80–2.75 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.63–2.47 (m, 3H, CH_2 aliph.). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.9$ (CO), 164.4 (CO), 156.0, 150.2, 145.0, 142.6, 134.1, 129.8, 126.3, 125.8, 125.8, 123.2, 122.6, 122.1, 118.2, 116.6, 114.9, 108.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 108.0 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 89.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 88.3 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 32.5 (CH_2 aliph.), 30.8 (CH_2 aliph.), 30.3 (CH_2 aliph.), 29.0 (CH_2 aliph.), 24.4 (NCH_3). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrIrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{Cl}]^-$: 680.0519, gefunden: 680.0531.

Verbindung 66 [232]



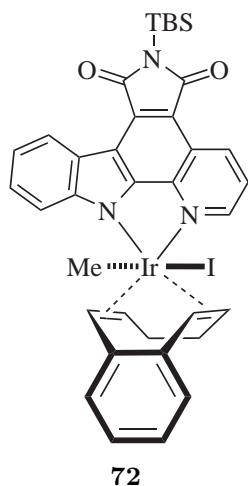
5.0 mg (5.59 μmol) Iridium(I)-Vorläufer $[\text{IrCl}(\text{COE})_2]_2$ und 11.2 μL (111 μmol) 2,5-Norbornadien wurden in 2 mL CH_2Cl_2 gelöst und 2 h bei RT gerührt, bevor 4.8 mg (12.0 μmol) Pyridocarbazol **12** und 2.4 mg (9.46 μmol) K_2CO_3 zugegeben wurden. Nach 4 h Rühren bei RT wurden 3.3 mg (11.8 μmol) I_2 zugegeben und weitere 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/ CH_2Cl_2 1:1) gereinigt, wobei 3.0 mg (3.20 μmol , 29 %) Iridium(III)-Komplex **66** als dunkelroter Feststoff erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.32$ (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.65–6.63 (m, 2H), 6.03–6.02 (m, 2H), 4.49–4.46 (m, 2H), 1.31–1.23 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.61 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.1, 174.3, 155.6, 147.3, 145.3, 144.8, 137.7, 133.7, 127.2, 126.0, 124.3, 122.4, 122.1, 120.9, 117.6, 116.7, 112.4, 65.8$ (2C), 63.8 (2C), 50.1 (2C), 29.5, 26.6 (3C), 19.3, -3.9 (2C). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{I}_2\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 939.9899, gefunden: 939.9897.

Verbindung 71



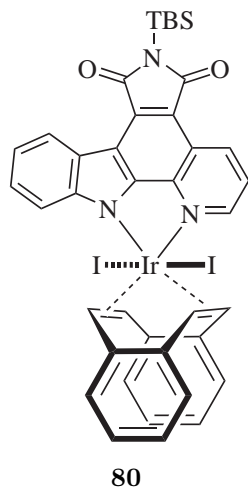
72.7 mg (97.1 μmol) Iridium(I)-Komplex **70** wurden in 10 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 36.9 mg (146 μmol) I_2 versetzt und 30 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /Hexan 7:3) gereinigt, wobei 82.5 mg (82.3 μmol , 85 %) Iridium(III)-Komplex **71** als roter Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.55$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.39$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62–7.56 (m, 2H, CH_{ar}), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.33–7.31 (m, 1H, CH_{ar}), 7.25–7.15 (m, 5H, CH_{ar} , $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.28–6.24 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.22–3.15 (m, 1H, CH_2 aliph.), 3.06–2.99 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.79–2.70 (m, 2H, CH_2 aliph.), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.61 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ (CO), 174.2 (CO), 155.2, 147.1, 145.3, 145.1, 144.7, 143.4, 138.0, 133.4, 127.9 (2C), 127.6, 126.8, 126.8, 126.3, 125.1, 122.6, 122.4, 121.0, 117.8, 117.2, 112.8, 85.7 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 83.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 83.4 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 80.5 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 34.5 (CH_2 aliph.), 32.0 (CH_2 aliph.), 26.6 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), -3.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2927, 2857, 1751, 1688$ (CO), 1583, 1499, 1411, 1339, 1321, 1263, 1230, 1049, 848, 827, 742. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{I}_2\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 1004.0212, gefunden: 1004.0241.

Verbindung 72



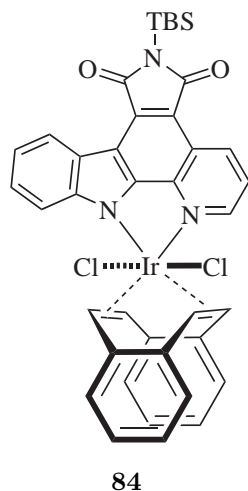
251 mg (335 μmol) Iridium(I)-Komplex **70** wurden in 25 mL CH_2Cl_2 gelöst und unter Ausschluss von Licht mit 417 μL (6.70 mmol) MeI versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/Aceton/ CH_2Cl_2 10:1:3) gereinigt, wobei 20.5 mg (23.0 μmol , 7 %) Iridium(III)-Komplex **72** als roter Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.23$ (Hexan/Aceton/ CH_2Cl_2 10:1:3). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.45$ (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.98 (dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.22 (dd, $J = 5.3, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.66 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.60–7.54 (m, 1H, CH_{ar}), 7.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.34–7.26 (m, 5H, CH_{ar}), 6.86–6.80 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.91–5.85 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.32–3.03 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.34–2.16 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.11 (s, 3H, IrCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.61 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

Verbindung 80

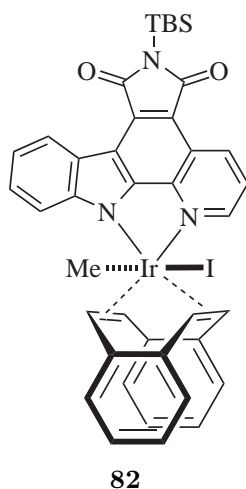


128 mg (161 μmol) Iridium(I)-Komplex **78** wurden in 15 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 49.0 mg (193 μmol) I_2 versetzt und 15 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /Hexan 7:3) gereinigt, wobei 115 mg (109 μmol , 68 %) Iridium(III)-Komplex **80** als rotbrauner Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.68$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.44$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.90 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 7.79 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71–7.68 (m, 1H, CH_{ar}), 7.47–7.44 (m, 2H, CH_{ar}), 7.22–7.21 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.12–7.11 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.06–7.04 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.01 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 1.08 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.9$ (CO), 174.1 (CO), 155.3, 146.8, 145.4, 144.8, 143.7, 143.0, 138.3, 133.5, 127.8, 127.6 (2C), 127.6 (2C), 126.6 (2C), 126.6 (2C), 126.5, 125.1, 122.6, 122.3, 121.2, 118.0, 117.1, 115.5, 112.5, 84.0 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 81.8 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), -3.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 1 Kohlenstoff fehlt. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954, 2928, 2858, 1753, 1692$ (CO), 1585, 1501, 1417, 1341, 1323, 1273, 1264, 1232, 1051, 827, 749. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{I}_2\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 1052.0212, gefunden: 1052.0198.

Verbindung 84



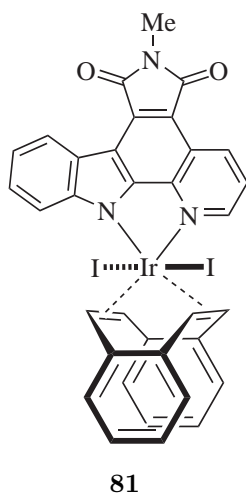
18.0 mg (17.2 μmol) Iridium(III)-Komplex **80** und 48.0 mg (172 μmol) TBACl wurden in 5 mL THF gelöst und 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 mL gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet, die organische Phase mit jeweils 5 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2) wurden 7.1 mg (9.02 μmol , 50 %) Iridium(III)-Komplex **84** als leuchtend rotoranger Feststoff erhalten. $R_f = 0.64$ (CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 9.39$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.08 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.90 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.70–7.66 (m, 1H, CH_{ar}), 7.48–7.40 (m, 5H, CH_{ar} , $\text{CH}_{\text{olef.}}$, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.27–7.22 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.17–7.13 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 1.19 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.58 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 868.1499, gefunden: 868.1486.

Verbindung 82 ^[26]

159 mg (199 μ mol) Iridium(I)-Komplex **78** wurden in 10 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 248 μ L (4.00 mmol) MeI versetzt und 24 h unter Ausschluss von Licht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt, wobei 152 mg (162 μ mol, 81 %) eines *trans*-/*cis*-Gemisches (Verhältnis 4:1) von **82** als roter Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.63$ (CH_2Cl_2). *trans*-Isomer: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.50$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.74 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.66–7.58 (m, 2H, CH_{ar}), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.46–7.42 (m, 1H, CH_{ar}), 7.24–7.18 (m, 2H, CH_{ar}), 7.16–7.02 (m, 6H, CH_{ar} , $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H,

$\text{CH}_{\text{olef.}}$), 2.18 (s, 3H, IrCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). *cis*-Isomer: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.50$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.77–7.74 (m, 1H, CH_{ar}), 7.66–7.58 (m, 2H, CH_{ar}), 7.46–7.42 (m, 1H, CH_{ar}), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.24–7.18 (m, 2H, CH_{ar}), 7.16–7.02 (m, 6H, CH_{ar} , $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 1.99 (s, 3H, IrCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{IrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ [M-I^-]: 812.2279, gefunden: 812.2285.

Verbindung 81



20.6 mg (29.6 μ mol) Iridium(I)-Komplex **79** wurden in 10 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 9.0 mg (35.5 μ mol) I_2 versetzt und 60 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /Hexan 4:1) gereinigt, wobei 18.0 mg (18.9 μ mol, 64 %) Iridium(III)-Komplex **81** als rotbrauner Feststoff erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.40$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.89 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 7.81 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73–7.69 (m, 1H, CH_{ar}), 7.50–7.45 (m, 2H, CH_{ar}), 7.23–7.21 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.13–7.10 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.07–7.03 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.02 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.30 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8$ (CO), 169.1 (CO), 155.5, 147.0, 144.9, 144.7 (2C), 143.7, 142.9 (2C), 137.9, 131.5, 128.0, 127.6 (2C), 127.6 (2C), 126.6 (2C), 126.6 (2C), 126.4, 125.0, 122.7, 122.3, 121.4, 117.6, 115.6, 112.6, 84.0 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 81.8 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 24.1 (NCH_3). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060, 2922, 1756, 1701$ (CO), 1586, 1498, 1441,

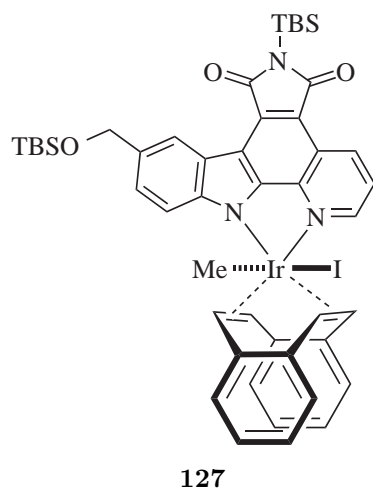
85

m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{ClIrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{Cl}]^-$: 732.1035, gefunden: 732.1039.

83

(s, 3H, IrCH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.9 (CO), 169.2 (CO), 154.1, 147.3, 145.9, 144.1, 143.3, 142.3, 141.5, 139.9, 137.1, 131.7, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.1 (2C), 126.2, 126.0, 125.9, 124.1, 122.8, 122.6, 121.1, 117.2, 114.9, 112.8, 81.7 (CH_{olef.}), 79.8 (CH_{olef.}), 79.4 (CH_{olef.}), 78.2 (CH_{olef.}), 24.1 (NCH₃), 18.9 (IrCH₃). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3017, 2921, 1755, 1700 (CO), 1585, 1496, 1440, 1412, 1378, 1334, 1249, 1230, 987, 744, 672, 611. HR-MS (APCI): *m/z* berechnet für C₃₅H₂₅IrN₃O₂ [M-I⁻]: 712.1572, gefunden: 712.1569.

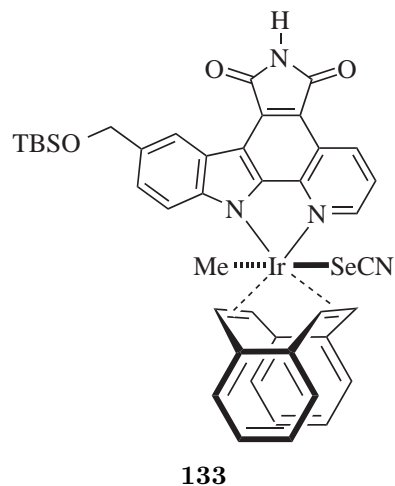
Verbindung 127



43.3 mg (46.0 μ mol) Iridium(I)-Komplex **121** wurden in 5 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 57.3 μ L (920 μ mol) MeI versetzt und unter Ausschluss von Licht 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 3:2) gereinigt, wobei 42.2 mg (39.0 μ mol, 85 %) Iridium(III)-Komplex **127** als roter Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.38$ (Hexan/EtOAc 3:2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.47$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.92 (s, 1H, CH_{ar}), 8.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72–7.68 (m, 2H, CH_{ar}), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21–7.17 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.13–7.01 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$, CH_{olef}), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz,

1H, CH_{olef}), 6.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{olef}), 5.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{olef}), 5.05 (s, 2H, CH_2OTBS), 2.16 (s, 3H, IrCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.20 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.2$ (CO), 174.0 (CO), 154.0, 146.5, 146.0, 144.2, 143.9, 142.1, 141.6, 140.0, 137.5, 134.3, 133.8, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.1 (2C), 126.4, 126.0, 125.9, 124.1, 123.6, 122.8, 122.4, 117.3, 116.7, 112.5, 81.6 (CH_{olef}), 79.7 (CH_{olef}), 79.3 (CH_{olef}), 78.1 (CH_{olef}), 65.6 (CH_2OTBS), 26.6 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (SiC_q), 18.9 (SiC_q), 18.7 (IrCH_3), -3.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.9 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2927, 2884, 2856, 1752, 1692$ (CO), 1500, 1470, 1414, 1332, 1265, 1091, 1051, 831, 776, 756, 671. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{47}\text{H}_{53}\text{IrN}_3\text{O}_3\text{Si}_2$ [M–I]: 956.3249, gefunden: 956.3232.

Verbindung 133

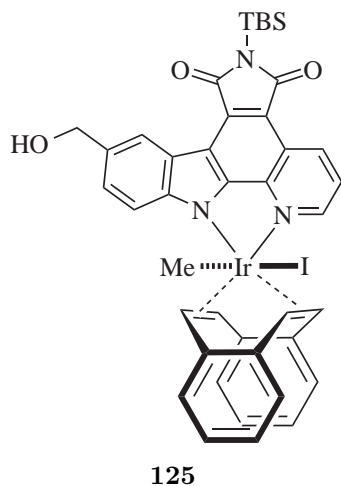


27.0 mg (24.9 μ mol) Iridium(III)-Komplex **127** wurden in 5 mL THF gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit 7.3 mg (37.4 μ mol) AgBF_4 versetzt. Nach 5 min wurden 7.2 mg (49.9 μ mol) KSeCN zugegeben und die Suspension wurde 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde wieder auf 0 °C gekühlt, mit 62.3 μ L (62.3 μ mol) TBAF (1 M in THF) versetzt und 3 min gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 5 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen wurde. Die Lösung wurde mit jeweils 20 mL EtOAc und Wasser verdünnt, die Phasen separiert, die organische Phase mit 20 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Das Roh-

produkt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 49:1 und EtOAc/Hexan

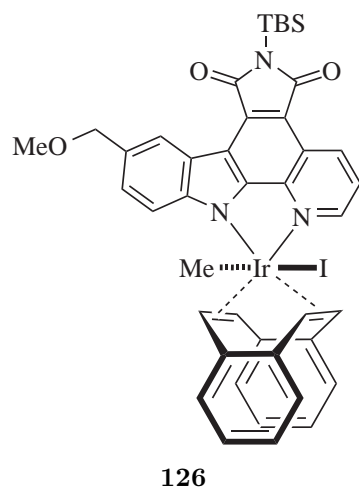
2:1) gereinigt, wobei 18.6 mg (22.3 μmol , 90 %) Iridium(III)-Komplex **133** als dunkelroter Feststoff erhalten wurden. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] $R_f = 0.60$ (EtOAc). ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.33$ (s, 1H, CH_{ar}), 9.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.78 (s, 1H, CH_{ar}), 8.76 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.05 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36–7.32 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.21–7.17 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.12–7.06 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.98 (s, 2H, CH_2OTBS), 1.86 (s, 3H, IrCH_3), 0.99 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.18 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 170.4$ (CO), 169.9 (CO), 153.1, 145.9, 145.6, 143.0, 141.9, 141.7, 141.7, 140.8, 136.2, 133.4, 131.1, 128.7, 128.2, 127.6, 127.5, 127.2, 127.1 (2C), 126.9, 126.1, 124.1, 123.0, 122.2, 121.9, 115.8, 115.6, 113.2, 104.2 (SeCN), 84.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 82.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 82.6 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 80.0 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 64.8 (CH_2OTBS), 25.9 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (SiC_q), 13.8 (IrCH_3), -5.2 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{77}Se -NMR (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 26.7$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3209, 3057, 2952, 2926, 2884, 2855, 2112$ (SeCN), 1758, 1707 (CO), 1496, 1420, 1340, 1263, 1232, 1183, 1087, 1022, 836, 751, 699, 672, 498.

Verbindung 125



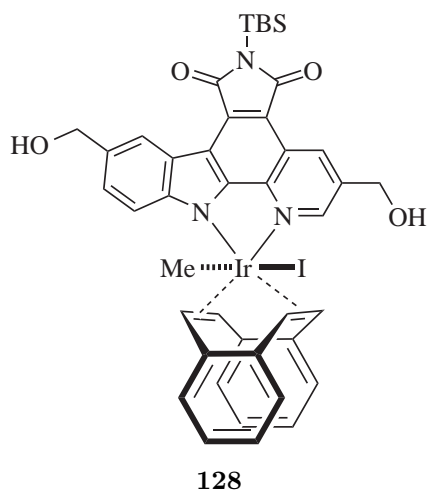
52.2 mg (63.1 μmol) Iridium(I)-Komplex **119** wurden in 12 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 98.2 μL (1.58 mmol) MeI versetzt und unter Ausschluss von Licht 36 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 3:2) gereinigt, wobei 40.9 mg (42.2 μmol , 67 %) Iridium(III)-Komplex **125** als roter Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.23$ (Hexan/EtOAc). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.47$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.95 (s, 1H, CH_{ar}), 8.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.74–7.69 (m, 2H, CH_{ar}), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21–7.18 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.12–7.01 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.98 (s, 2H, CH_2OH), 2.16 (s, 3H, IrCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.1$ (CO), 174.1 (CO), 154.2, 146.8, 145.9, 144.1, 143.9, 142.4, 141.5, 139.9, 137.5, 133.7, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1 (2C), 126.0, 125.9, 125.1, 124.3, 124.3, 122.8, 122.6, 117.6, 116.6, 112.9, 81.7 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 79.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 79.4 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 78.2 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 66.3 (CH_2OH), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (SiC_q), 18.9 (IrCH_3), -3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954, 2925, 2856, 1750, 1689$ (CO), 1587, 1500, 1468, 1415, 1363, 1334, 1304, 1267, 1235, 1075, 1051, 827, 753, 672. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{IrN}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}-\text{I}]^-$: 842.2386, gefunden: 842.2397.

Verbindung 126



51.0 mg (60.6 μmol) Iridium(I)-Komplex **120** wurden in 12 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 95.0 μL (1.52 mmol) MeI versetzt und unter Ausschluss von Licht 36 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt, wobei 57.8 mg (58.8 μmol , 87 %) Iridium(III)-Komplex **126** als roter Feststoff erhalten wurden. R_f = (Hexan/EtOAc 2:1). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.92 (s, 1H, CH_{ar}), 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71–7.68 (m, 2H, CH_{ar}), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.20–7.18 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.12–7.01 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.77 (s, 2H, CH_2OMe), 3.47 (s, 3H, CH_2OCH_3), 2.15 (s, 3H, IrCH_3), 1.08 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.63 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.1 (CO), 174.1 (CO), 154.1, 146.9, 145.9, 144.1, 143.9, 142.3, 141.5, 139.9, 137.5, 133.8, 130.9, 128.8, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.1 (2C), 126.0 (2C), 125.9, 124.1, 122.8, 122.5, 117.5, 116.6, 112.8, 81.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 79.9 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 79.5 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 78.3 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 75.4 (CH_2OCH_3), 58.0 (CH_2OMe), 26.6 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (SiC_q), 18.9 (IrCH_3), –3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2926, 2883, 2857, 1753, 1692 (CO), 1500, 1469, 1414, 1334, 1236, 1093, 1050, 828, 752, 672. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{IrN}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M-I}]^-$: 856.2542, gefunden: 856.2552.

Verbindung 128



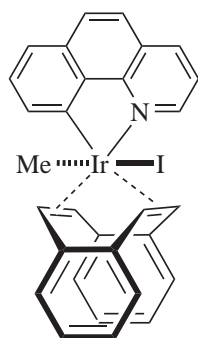
37.8 mg (44.1 μmol) Iridium(I)-Komplex **122** wurden in 50 mL Toluol/MeOH/Aceton 2:2:1 gelöst, mit 200 μL (3.21 mmol) MeI versetzt und unter Ausschluss von Licht 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (EtOAc/Hexan 2:1) gereinigt, wobei 26.1 mg (26.1 μmol , 60 %) Iridium(III)-Komplex **128** als roter Feststoff erhalten wurden. R_f = 0.21 (Hexan/Aceton 3:2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.32 (s, 1H, CH_{ar}), 8.94 (s, 1H, CH_{ar}), 8.44 (s, 1H, CH_{ar}), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (d, J = 6.6 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.05–6.99 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.57–5.55 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.98 (s, 4H, CH_2OH), 2.13 (s, 3H, IrCH_3), 1.06 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.61

129

23.4 mg (26.9 μ mol) Iridium(I)-Komplex **123** wurden in 10 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 41.8 μ L (672 μ mol) MeI versetzt und unter Ausschluss von Licht 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/EtOAc 1:1) gereinigt, wobei 23.9 mg (23.6 μ mol, 88 %) Iridium(III)-Komplex **129** als roter Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.35$ (Hexan/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.36$ (s, 1H, CH_{ar}), 8.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.36 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}),

7.21–7.01 (m, 9H, CH_{ar} , $CH_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $CH_{\text{olef.}}$), 6.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $CH_{\text{olef.}}$), 5.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $CH_{\text{olef.}}$), 4.97 (s, 2H, $CH_2\text{OH}$), 4.79 (dd, $J = 18.4$, 12.6 Hz, 2H, $CH_2\text{OMe}$), 3.58 (s, 3H, $CH_2\text{OCH}_3$), 2.17 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, IrCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.2$ (CO), 174.1 (CO), 154.3, 146.8, 145.9, 144.2, 143.3, 142.1, 141.5, 139.9, 135.7, 133.9, 133.8, 133.7, 128.8, 128.6, 127.9, 127.8, 127.6, 127.1, 127.0, 126.0, 125.9, 125.0, 124.3, 122.2, 117.3, 116.4, 112.9, 81.8 ($CH_{\text{olef.}}$), 79.9 ($CH_{\text{olef.}}$), 79.4 ($CH_{\text{olef.}}$), 78.2 ($CH_{\text{olef.}}$), 72.2 (CH_2OCH_3), 66.3 (CH_2OMe), 59.1 (CH_2OH), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (SiC_q), 18.9 (IrCH_3), -3.8 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3490$ (OH), 2927, 2858, 1748, 1690 (CO), 1498, 1416, 1335, 1307, 1265, 1100, 1065, 1015, 828, 753, 674. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{IrN}_3\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}-\text{H}^+$]: 1012.1616, gefunden: 1012.1615.

Verbindung 156

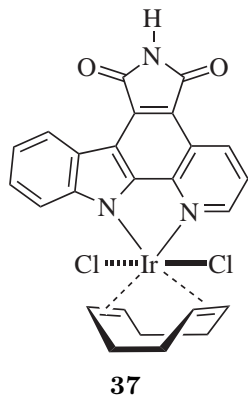
**156**

18.9 mg (105 μmol) Benzo[*h*]chinolin und 50.0 mg (57.9 μmol) $[\text{IrCl}(\text{DBCOT})]_2$ **77** wurden 15 min im FV getrocknet, dann in 5 mL CH_2Cl_2 /Toluol 4:1 gelöst und 2 h bei RT gerührt. Zu der grünlichen Suspension wurden anschließend 66.5 μL (1.05 mmol) MeI gegeben, wobei sich das Präzipitat innerhalb von 10 min vollständig löste. Nach 16 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /Hexan 3:2) gereinigt, wobei 33.1 mg (46.2 μmol , 44 %) Iridium(III)-Komplex **156** als hellgelber Feststoff erhalten wurden.

^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.58 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.45 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.74–7.71 (m, 2H, CH_{ar}), 7.68–7.64 (m, 2H, CH_{ar}), 7.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.19–7.16 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.12–7.02 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 1.35 (s, 3H, IrCH_3). ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ = 156.2, 153.2, 148.2, 144.5, 143.9, 143.5, 141.2, 140.2, 138.3, 135.1, 130.6, 130.1, 129.7, 129.3, 129.1, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 126.7, 126.3, 124.6, 124.0, 122.7, 122.2, 100.0 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 98.4 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 80.1 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 75.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 9.6 (IrCH_3). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3040, 3021, 2914, 2831, 1618, 1570, 1490, 1448, 1409, 1332, 1249, 830, 751, 718, 673, 591, 562. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{IrN}$ $[\text{M}-\text{I}^-]$: 590.1456, gefunden: 590.1455.

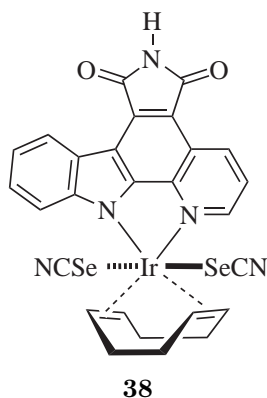
5.6. Synthese biologisch relevanter Iridium(III)Komplexe

Verbindung 37^[25]



64.0 mg (67.0 μmol) Iridium(III)-Komplex **20** wurden in 5 mL THF gelöst und mit 93.2 mg (335 μmol) TBACl versetzt. Nach 10 min Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt und das rotorange, hochviskose Öl 16 h inkubiert. Anschließend wurde das Öl in CH_2Cl_2 gelöst und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/Hexan 7:3) ergab 26.1 mg (39.7 μmol , 59 %) Iridium(III)-Komplex **37** als leuchtend roten Feststoff. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.32 (s, 1H, NH), 9.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.56 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.77–6.76 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.28–6.26 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 2.93–2.76 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.57–2.42 (m, 4H, CH_2 aliph.). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 170.4 (CO), 170.0 (CO), 153.6, 148.3, 146.5, 141.9, 136.6, 131.2, 127.2, 124.6, 124.0, 122.8, 121.5, 120.0, 115.5, 115.0, 113.3, 99.1 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 95.6 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 30.8 (2C, CH_2 aliph.), 28.4 (2C, CH_2 aliph.). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3057 (NH), 2922, 2851, 1754, 1702 (CO), 1626, 1585, 1525, 1498, 1473, 1421, 1405, 1342, 1265, 1229, 1013, 744, 710, 641, 494. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{IrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 658.0635, gefunden: 658.0646.

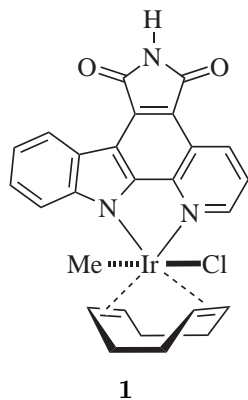
Verbindung 38^[18]



30.0 mg (31.4 μmol) Iridium(III)-Komplex **20** wurden in 4 mL DMF gelöst, mit 45.3 mg (314 μmol) KSeCN versetzt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am FV entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 49:1 und CHCl_3) gereinigt, wobei 14.1 mg (17.6 μmol , 56 %) Iridium(III)-Komplex **38** als leuchtend oranger Feststoff erhalten wurden. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] R_f = 0.17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 49:1). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.39 (s, 1H, NH), 9.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53–7.49 (m, 1H, CH_{ar}), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.20–6.18 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 5.43–5.41 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.12–3.02 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.96–2.87 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.72–2.60 (m, 4H, CH_2 aliph.). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 170.3 (CO), 169.8 (CO), 153.5, 148.9, 146.0, 142.8, 136.6, 130.9,

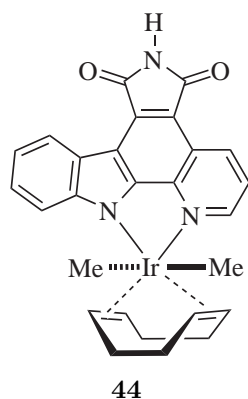
127.4, 125.3, 124.8, 124.0, 121.5, 120.5, 116.8, 116.5, 113.5, 101.9 (2C, SeCN), 90.2 (2C, CH_{olef.}), 87.3 (2C, CH_{olef.}), 31.6 (2C, CH_{2 aliph.}), 29.5 (2C, CH_{2 aliph.}). ⁷⁷Se-NMR (76 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 223.9. HR-MS (APCI): m/z berechnet für C₂₆H₂₀IrN₄O₂Se [M–SeCN[–]]: 693.0376, gefunden: 693.0375.

Verbindung 1 [19,25]



32.5 mg (43.3 μ mol) Iridium(III)-Komplex **22** und 24.0 mg (86.5 μ mol) TBACl wurden in 5 mL THF gelöst und 5 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das erhaltene rote Öl 16 h bei RT inkubiert. Anschließend wurde das Rohprodukt in CH₂Cl₂ aufgenommen, an Silica adsorbiert und mittels SC (EtOAc/Hexan 7:3) gereinigt, wobei 21.8 mg (34.5 μ mol, 79 %) Komplex **1** als roter Feststoff erhalten wurden. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.26 (s, 1H, NH), 9.26 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52–7.48 (m, 1H, CH_{ar}), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.98–5.93 (m, 1H, CH_{olef.}), 5.61–5.57 (m, 1H, CH_{olef.}), 5.36–5.31 (m, 1H, CH_{olef.}), 5.08–5.03 (m, 1H, CH_{olef.}), 2.95–2.85 (m, 1H, CH_{2 aliph.}), 2.81–2.57 (m, 3H, CH_{2 aliph.}), 2.21–2.00 (m, 4H, CH_{2 aliph.}), 1.66 (s, 3H, IrCH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170.5 (CO), 170.0 (CO), 153.5, 147.2, 147.0, 142.0, 135.8, 131.1, 126.9, 124.5, 123.7, 122.8, 121.7, 119.7, 114.9, 114.9, 113.4, 86.8 (CH_{olef.}), 85.7 (CH_{olef.}), 84.2 (CH_{olef.}), 82.7 (CH_{olef.}), 30.9 (CH_{2 aliph.}), 29.9 (CH_{2 aliph.}), 28.2 (CH_{2 aliph.}), 28.1 (CH_{2 aliph.}), –0.1 (IrCH₃). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3225, 3041, 2958, 2919, 1754, 1705 (CO), 1624, 1608, 1586, 1526, 1496, 1474, 1420, 1404, 1343, 1301, 1266, 1231, 1013, 823, 796, 745, 710, 642, 495, 442. HR-MS (APCI): m/z berechnet für C₂₆H₂₃IrN₃O₂ [M–Cl[–]]: 602.1414, gefunden: 602.1414.

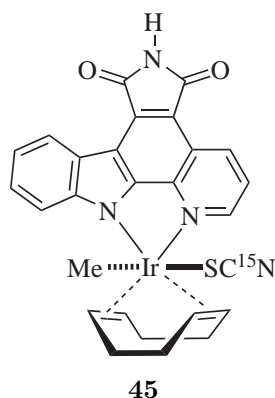
Verbindung 44 [25]



19.0 mg (26.0 μmol) Iridium(III)-Komplex **40** wurden in 15 mL CH_2Cl_2 gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit 31.2 μL (31.2 μmol) TBAF (1 M in THF) versetzt und 30 s gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen wurden separiert, die organische Phase mit jeweils 10 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/Aceton 1:1) gereinigt, wobei 11.7 mg (19.0 μmol , 73 %) entschützter Iridium(III)-Komplex **44** als rotvioletter Feststoff erhalten wurden.

$R_f = 0.90$ (CH_2Cl_2). ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.17$ (s, 1H, NH), 9.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.78 (dd, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47–7.44 (m, 1H, CH_{ar}), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.73–4.72 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.00–3.98 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 2.73–2.58 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.95–1.90 (m, 2H, CH_2 aliph.), 1.85–1.80 (m, 2H, CH_2 aliph.), 0.77 (s, 6H, IrCH_3). ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 170.6$ (CO), 170.2 (CO), 151.9, 147.0, 145.1, 141.6, 133.9, 131.0, 126.5, 124.5, 123.2, 122.6, 122.1, 119.4, 114.7, 113.9, 113.3, 72.5 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 68.4 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 30.3 (2C, CH_2 aliph.), 28.5 (2C, CH_2 aliph.), 3.3 (2C, IrCH_3). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2957, 2921, 2901, 2854, 1752, 1704$ (CO), 1585, 1526, 1495, 1474, 1419, 1344, 1298, 1266, 1230, 1136, 1013, 746, 641, 496. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{IrN}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 618.1727, gefunden: 618.1730.

Verbindung 45

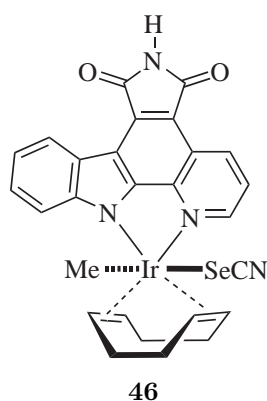


23.9 mg (30.8 μmol) Iridium(III)-Komplex **41** wurden vorgelegt, in 5 mL CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 46.3 μL (46.3 μmol) TBAF (1 M in THF) zugegeben und die Reaktionslösung 10 min gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 5 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen wurde. Die Phasen wurden separiert, die organische Phase mit jeweils 5 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 24:1) gereinigt, wobei 12.5 mg (19.0 μmol , 62 %) Komplex **45** als Isomerenmisch mit S- und N-koordiniertem Thiocyanat (2:1) als dunkelroter Feststoff erhalten wurden. Die Zuordnung der Isomere erfolgte über einen Vergleich mit dem Benzyl-geschützten Komplex, von dem eine Molekülstruktur erhalten wurde,^[19] einem Literaturvergleich und der Verschiebung des ^{15}N -markierten Thiocyanats.^[218,219] S-koordiniertes Thiocyanat: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.43$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 8.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.77 (dd, $J = 8.4$,

102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (s, 1H, CH_{ar}), 7.54–7.48 (m, 1H, CH_{ar}), 7.44–7.39 (m, 1H, CH_{ar}), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.74–5.68 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.54–5.51 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 4.92–4.87 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 4.71–4.68 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 3.20–2.70 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.29–2.09 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.75 (s, 3H, $IrCH_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.2$ (CO), 168.6 (CO), 153.6, 147.5, 144.5, 142.9, 137.3, 131.8, 127.7, 126.2, 124.1, 123.3, 122.6, 121.1, 119.7 ($SC^{15}N$), 117.6, 115.6, 112.7, 87.4 ($CH_{olef.}$), 85.2 ($CH_{olef.}$), 81.9 ($CH_{olef.}$), 81.5 ($CH_{olef.}$), 31.7 (CH_2 aliph.), 30.6 (CH_2 aliph.), 29.7 (CH_2 aliph.), 29.1 (CH_2 aliph.), -3.3 ($IrCH_3$). ^{15}N -NMR (40 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -136.1$. N-koordiniertes Thiocyanat: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.45$ (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (s, 1H, CH_{ar}), 7.54–7.48 (m, 1H, CH_{ar}), 7.44–7.39 (m, 1H, CH_{ar}), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.16–6.12 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.74–5.68 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.35–5.30 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 4.96–4.91 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 3.20–2.70 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.29–2.09 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.77 (s, 3H, $IrCH_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.3$ (CO), 168.5 (CO), 153.8, 147.6, 144.5, 142.7, 137.9, 132.2, 127.8, 126.1, 123.8, 123.0, 122.9, 121.1, 119.8 ($SC^{15}N$), 117.2, 115.2, 112.9, 87.8 ($CH_{olef.}$), 87.5 ($CH_{olef.}$), 85.7 ($CH_{olef.}$), 85.2 ($CH_{olef.}$), 31.1 (CH_2 aliph.), 30.5 (CH_2 aliph.), 29.1 (CH_2 aliph.), 28.1 (CH_2 aliph.), -3.2 ($IrCH_3$). ^{15}N -NMR (40 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -269.2$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3217$ (NH), 3192 (NH), 2921, 2075 ($SC^{15}N$), 1755, 1707 (CO), 1525, 1496, 1474, 1420, 1343, 1265, 1230, 1014, 798, 745, 729, 643, 495. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{26}H_{23}IrN_3O_2$ [$M-SeC^{15}N$]: 602.1414, gefunden: 602.1412.

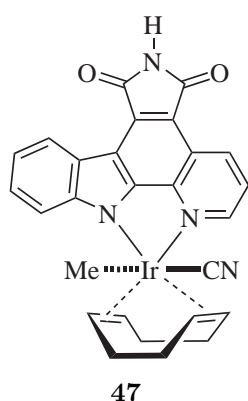
Verbindung 46 [25]



21.2 mg (25.8 μ mol) Iridium(III)-Komplex **22** und 18.6 mg (129 μ mol) KSeCN wurden in 3 mL DMF gelöst und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt in 10 mL CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Phase wurde mit je 10 mL Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über $NaSO_4$ getrocknet und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Aceton 7:3) ergab 14.7 mg (20.9 μ mol, 83 %) Iridium(III)-Komplex **46** als dunkelroten kristallinen Feststoff. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] $R_f = 0.48$ ($CHCl_3/MeOH$ 24:1). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.41$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 8.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (s, 1H, CH_{ar}), 7.51–7.47 (m, 1H, CH_{ar}), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.73–5.69 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.42–5.38 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 4.88–4.84 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 4.60–4.56 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 3.26–3.10 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.90–2.71 (m, 2H, CH_2 aliph.), 2.38–2.09 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.75 (s, 3H, $IrCH_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.3$ (CO),

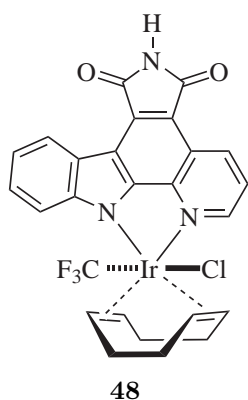
168.7 (CO), 153.8, 147.6, 144.3, 143.1, 137.0, 131.7, 127.6, 126.2, 124.2, 123.3, 123.0, 121.0, 117.6, 115.7, 112.7, 106.6 (SeCN), 85.0 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 83.2 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 79.9 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 78.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 32.8 (CH_2 aliph.), 30.7 (CH_2 aliph.), 30.3 (CH_2 aliph.), 28.7 (CH_2 aliph.), 8.2 (IrCH_3). ^{77}Se -NMR (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.8$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 2919, 2850, 2110$ (SeCN), 1754, 1703 (CO), 1624, 1586, 1525, 1494, 1473, 1419, 1403, 1341, 1265, 1229, 1177, 1137, 1014, 822, 795, 744, 709, 641, 495, 442. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{IrN}_3\text{O}_2 [\text{M}-\text{SeCN}]^-$: 602.1414, gefunden: 602.1412.

Verbindung 47



28.9 mg (34.3 μmol) Iridium(III)-Komplex **22** und 16.8 mg (343 μmol) NaCN wurden vorgelegt, in 3 mL DMF gelöst und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Aceton/Hexan 3:2) gereinigt, wodurch 17.2 mg (27.5 μmol , 80 %) Iridium(III)-Komplex **47** als Gemisch zweier Isomere (10:1) als rotvioletter Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.13$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). ^1H -NMR (300 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 9.78$ (s, 1H, NH), 9.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (s, 1H, CH_{ar}), 7.64 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.58–7.52 (m, 1H, CH_{ar}), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.93–3.88 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.73–3.67 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.06–2.92 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.72–2.67 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.21–2.17 (m, 2H, CH_2 aliph.), 1.95–1.81 (m, 3H, CH_2 aliph.), 1.35–1.31 (m, 1H, CH_2 aliph.), 0.25 (s, 3H, IrCH_3). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3273, 2924, 2855, 2102$ (CN), 1724, 1705 (CO), 1584, 1492, 1422, 1345, 1138, 1011, 748, 705, 641.

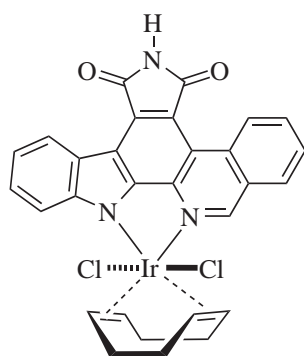
Verbindung 48 ^[25]



13.5 mg (16.8 μmol) Iridium(III)-Komplex **25** und 93.2 mg (335 μmol) TBACl wurden in 8 mL THF gelöst und im Mikrowellenreaktor 17 min bei 20 W auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in 10 mL gesättigte NH_4Cl -Lösung gegeben und 1 h bei RT gerührt. Nach Extraktion mit 3×10 mL EtOAc wurden die vereinigten organischen Phasen mit je 10 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc 1:1) ergab 5.80 mg (8.39 μmol , 50 %) Iridium(III)-Komplex **48** als orangeroten Feststoff. $R_f = 0.06$ (Hexan/EtOAc). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.41$ (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, NH), 8.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.16 (dd, $J = 5.3, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.55–7.51 (m, 2H, CH_{ar}), 7.41

(t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.63–6.59 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 6.48–6.44 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.90–5.87 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 5.74–5.69 (m, 1H, $CH_{olef.}$), 3.17–3.08 (m, 2H, CH_2 aliph.), 3.06–2.95 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.92–2.83 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.52–2.46 (m, 1H, CH_2 aliph.), 2.36–2.17 (m, 3H, CH_2 aliph.). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.3$ (CO), 168.5 (CO), 155.3, 147.9, 145.6, 144.0, 138.0, 132.2, 127.9, 126.1, 123.7, 122.7, 122.3, 121.0, 116.9, 115.3, 112.7, 99.5 ($CH_{olef.}$), 96.5 ($CH_{olef.}$), 90.8 ($CH_{olef.}$), 88.9 ($CH_{olef.}$), 32.4 (CH_2 aliph.), 31.1 (CH_2 aliph.), 29.6 (CH_2 aliph.), 29.3 (CH_2 aliph.), 14.4 (Ir CH_3). ^{19}F -NMR (376 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -20.8$ (s, 3F). FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3222$ (NH), 3067 (NH), 2923, 2853, 2018, 1998, 1755, 1706 (CO), 1499, 1421, 1345, 1231, 1053, 1026, 823, 745, 722, 642, 496. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{26}H_{20}F_3IrN_3O_2$ [M–Cl]: 656.1131, gefunden: 656.1130.

Verbindung 64

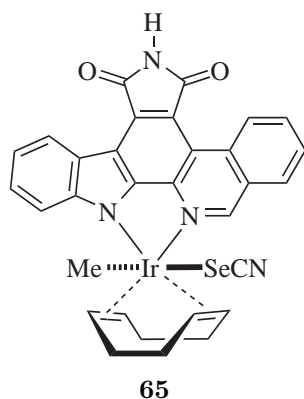


64

38.6 mg (38.4 μ mol) Iridium(III)-Komplex **62** wurden in 9 mL THF gelöst und mit 106 mg (384 μ mol) TBACl versetzt. Die Lösung wurde 17 min bei 20 W und 80 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt und anschließend auf 10 mL gesättigte NH_4Cl -Lösung gegeben. Die Phasen wurden separiert, die organische Phase mit 10 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und mittels SC (CH_2Cl_2 /EtOAc 49:1) gereinigt, wobei 16.0 mg (22.6 μ mol, 59 %) entschützter Iridium(III)-Komplex **64** als intensiv roter Feststoff erhalten wurden. $R_f = 0.19$ (Hexan/Aceton 3:2).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.64$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NH), 9.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.69 (s, 1H, CH_{ar}), 8.16–8.10 (m, 2H, CH_{ar}), 7.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (s, 1H, CH_{ar}), 7.59–7.55 (m, 1H, CH_{ar}), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.26–7.23 (m, 1H, CH_{ar}), 6.94–6.93 (m, 2H, $CH_{olef.}$), 6.23–6.22 (m, 2H, $CH_{olef.}$), 3.19–3.00 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.56–2.41 (m, 4H, CH_2 aliph.). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{29}H_{23}IrN_3O_2$ [M–Cl $_2$ +H $^+$]: 638.1414, gefunden: 638.1416.

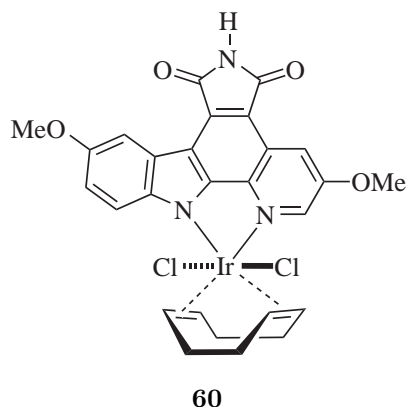
Verbindung 65



16.1 mg (18.0 μmol) Iridium(III)-Komplex **63** wurden in 2.5 mL DMF gelöst, mit 52.0 mg (360 μmol) KSeCN versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Feststoff in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 10 mL Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/Aceton 1:1) gereinigt, wobei 8.6 mg (11.4 μmol , 63 %) Iridium(III)-Komplex **65** als leuchtend roter Feststoff erhalten wurden. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.

196,218,220 $R_f = 0.29$ (Hexan/Aceton 1:1). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.53$ (s, 1H, NH), 10.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.11 (s, 1H, CH_{ar}), 8.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.77–5.73 (m, 1H, CH_{olef}), 5.50–5.46 (m, 1H, CH_{olef}), 5.02 (s, 2H, CH_{olef}), 3.03–2.67 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.43–2.12 (m, 4H, CH_2 aliph.), 1.70 (s, 3H, IrCH_3). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 170.7$ (CO), 169.6 (CO), 154.1, 152.8, 147.6, 137.6, 134.3, 131.7, 131.5, 131.4, 129.1, 129.0, 127.8, 127.7, 125.5, 123.0, 121.4, 119.8, 117.1, 117.0, 113.0, 105.4 (SeCN), 85.2 (CH_{olef}), 84.3 (CH_{olef}), 81.7 (CH_{olef}), 79.7 (CH_{olef}), 32.1 (CH_2 aliph.), 29.7 (CH_2 aliph.), 29.6 (CH_2 aliph.), 27.6 (CH_2 aliph.), 6.4 (IrCH_3). ^{77}Se -NMR (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = -7.2$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3128$ (NH), 3063 (NH), 3026 (NH), 2923, 2109 (SeCN), 1752, 1703 (CO), 1580, 1480, 1460, 1442, 1345, 1327, 1301, 1229, 1152, 1022, 734, 472, 462. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{IrN}_3\text{O}_2$ [$\text{M}-\text{SeCN}$]: 652.1578, gefunden: 652.1571.

Verbindung 60

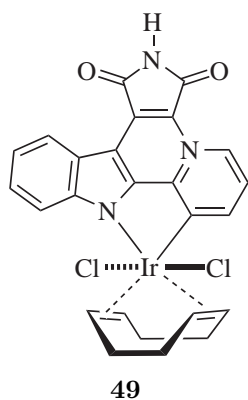


36.8 mg (36.3 μmol) Iridium(III)-Komplex **59** wurden in 8 mL THF gelöst und mit 98.9 mg (363 μmol) TBACl versetzt, wobei sich die Lösung intensiv rot färbte. Die Lösung wurde im Mikrowellenreaktor 20 min bei 20 W auf 80 °C erhitzt und anschließend in 10 mL gesättigte NH_4Cl -Lösung gegeben. Die Phasen wurden separiert, die organische Phase mit 10 mL gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und mittels SC (Hexan/Aceton 7:3) gereinigt, wobei 3.8 mg (5.30 μmol , 15 %) geschützter Iridium(III)-Komplex **60** als leuchtend roter

Feststoff erhalten wurden. $R_f =$ (Hexan/Aceton 7:3). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.68$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, NH), 8.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}),

7.52 (s, 1H, CH_{ar}), 7.18–7.09 (m, 2H, CH_{ar}), 6.82–6.80 (m, 2H, $CH_{olef.}$), 6.09–6.07 (m, 2H, $CH_{olef.}$), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 3.15–2.94 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.49–2.32 (m, 4H, CH_2 aliph.). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{27}H_{23}IrN_3O_4$ [$M-HCl_2$]: 646.1312, gefunden: 646.1312.

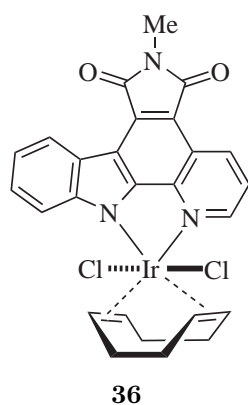
Verbindung 49



20.0 mg (25.9 μ mol) Iridium(III)-Komplex **51** wurden in 6 mL CH_2Cl_2 gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 27.2 μ L (27.2 μ mol) TBAF (1 M in THF) versetzt. Nach 15 s wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Anschließend wurde mit 10 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase mit 10 mL Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (CH_2Cl_2 /MeOH 49:1) gereinigt, wobei 14.9 mg (22.7 μ mol, 88 %) Iridium(III)-Komplex **49** als leuchtend rotoranger Feststoff erhalten wurden. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.76 (s, 1H, NH), 9.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.62

(d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.83 (t, J = 7.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.70–7.66 (m, 1H, CH_{ar}), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.70–6.64 (m, 2H, $CH_{olef.}$), 5.64–5.59 (m, 2H, $CH_{olef.}$), 2.81–2.66 (m, 4H, CH_2 aliph.), 2.63–2.57 (m, 4H, CH_2 aliph.). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.0 (CO), 165.2 (CO), 154.5, 149.1, 144.0, 141.2, 135.6, 128.8, 126.3, 125.5, 124.9, 122.9, 121.9, 120.9, 120.6, 114.7, 114.0, 109.7 (2C, $CH_{olef.}$), 90.4 (2C, $CH_{olef.}$), 30.5 (2C, CH_2 aliph.), 28.5 (2C, CH_2 aliph.). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3198 (NH), 2922, 2851, 1718 (CO), 1632, 1568, 1498, 1476, 1411, 1387, 1360, 1289, 1226, 1031, 753, 737, 502, 442. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{25}H_{20}ClIrN_3O_2$ [$M-Cl$]: 622.0868, gefunden: 622.0879.

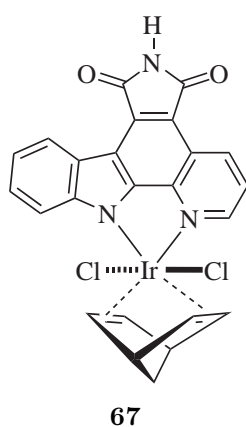
Verbindung 36 [25]



65.1 mg (76.1 μ mol) Iridium(III)-Komplex **24** wurden in 7 mL THF gelöst und mit 106 mg (381 μ mol) TBACl versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2 /Hexan 4:1) ergab 36.3 mg (54.1 μ mol, 71 %) Iridium(III)-Komplex **36** als leuchtend roten Feststoff. R_f = 0.30 (CH_2Cl_2). 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 9.28 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.85 (d, J = 4.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57–7.53 (m, 1H, CH_{ar}), 7.42–7.38 (m, 1H, CH_{ar}), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.75–6.74 (m, 2H, $CH_{olef.}$), 6.26–6.25 (m, 2H,

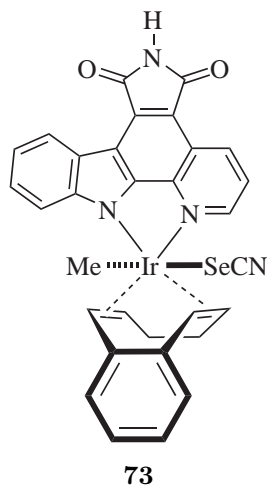
$\text{CH}_{\text{olef.}}$), 3.17 (s, 3H, NCH_3), 2.92–2.73 (m, 4H, $\text{CH}_2_{\text{aliph.}}$), 2.55–2.40 (m, 4H, $\text{CH}_2_{\text{aliph.}}$). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 169.1 (CO), 168.7 (CO), 153.6, 148.3, 146.6, 141.7, 136.5, 130.5, 127.3, 124.5, 124.1, 122.7, 121.4, 120.1, 115.2, 114.6, 113.3, 99.1 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 95.6 (2C, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 30.8 (2C, $\text{CH}_2_{\text{aliph.}}$), 28.4 (2C, $\text{CH}_2_{\text{aliph.}}$), 23.8 (NCH_3). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2922, 2852, 1755, 1698 (CO), 1560, 1498, 1413, 1378, 1335, 1228, 1142, 1084, 986, 742, 698. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{IrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 672.0791, gefunden: 672.0813.

Verbindung 67^[232]

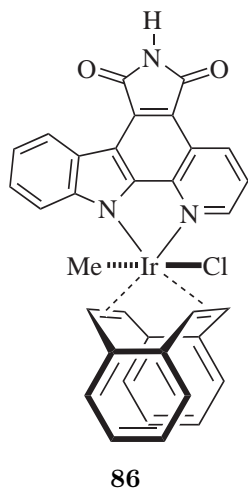


7.5 mg (7.99 μmol) Iridium(III)-Komplex **66** und 22.0 mg (79.2 μmol) TBACl wurden in 4.5 mL THF gelöst und im Mikrowellenreaktor 15 min bei 20 W auf 80 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 10 mL gesättigte NH_4Cl -Lösung gegeben und mit 3×20 mL EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1) gereinigt, wobei 2.1 mg (3.27 μmol , 41 %) Iridium(III)-Komplex **67** als roter Feststoff erhalten wurden. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.26 (s, 1H), 9.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.40–7.34 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 1.48 (q, J = 10.4 Hz, 2H). HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{IrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 642.0322, gefunden: 642.0330.

Verbindung 73

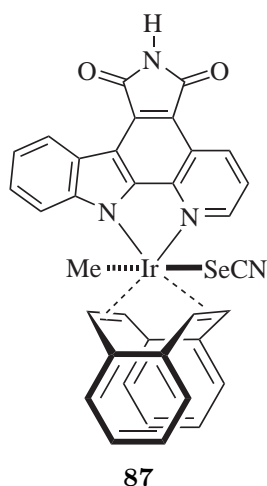


20.5 mg (23.0 μmol) Iridium(III)-Komplex **72** wurden in 5 mL DMF gelöst, mit 10.0 mg (69.0 μmol) KSeCN versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels SC (Hexan/Aceton 7:3) gereinigt, wobei 5.8 mg (7.68 μmol , 33 %) Iridium(III)-Komplex **73** als Gemisch mehrerer Isomere als roter Feststoff erhalten wurden. Durch einen zusätzlichen Reinigungsschritt mittels SC (Hexan/EtOAc 1:1) konnten die Isomere zum Teil separiert werden, wodurch 1.4 mg (1.85 μmol , 8 %) Komplex **73a** und 5.8 mg (5.83 μmol , 25 %) Komplex **73b** wiederum jeweils als Isomengemische erhalten wurden. Eine eindeutige Zuordnung der NMR Signale war nicht möglich.

Verbindung **86** ^[18]

20.0 mg (21.3 μmol) Iridium(III)-Komplex **82** wurden in 5 mL DMSO gelöst, mit 59.2 mg (213 μmol) TBACl versetzt und 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit 10 mL EtOAc verdünnt, mit jeweils 10 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Silica adsorbiert und mittels SC (EtOAc/Hexan 2:1) gereinigt, wobei 11.1 mg (15.1 μmol , 71 %) Komplex **86** als dunkelroter Feststoff erhalten wurden. ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.30 (s, 1H, NH), 9.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.02 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.66–7.63 (m, 1H, CH_{ar}), 7.45–7.42 (m, 1H, CH_{ar}), 7.37–7.35 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.30–7.27 (m, 1H,

$\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.22–7.20 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 7.18–7.14 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.13–7.10 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.63–7.03 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 1.89 (s, 3H, IrCH_3). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 170.5 (CO), 170.0 (CO), 153.3, 146.4, 145.8, 143.3, 142.4, 141.8, 141.7, 141.3, 136.3, 131.3, 128.7, 128.2, 127.5, 127.4, 127.3, 126.7, 126.7 (2C), 126.5, 124.6, 123.7, 122.7, 121.6, 120.1, 115.4, 114.8, 113.5, 87.0 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 86.4 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 84.4 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 84.0 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 7.3 (IrCH_3). FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3171 (NH), 3021 (NH), 2919, 2725, 1752, 1704 (CO), 1523, 1494, 1416, 1341, 1294, 1228, 1148, 1017, 816, 750, 638, 489. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{ClIrN}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 734.1174, gefunden: 734.1185.

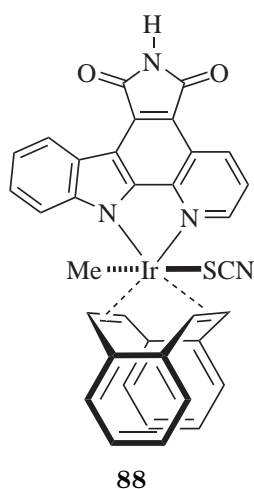
Verbindung **87** ^[26]

8.6 mg (9.16 μmol) Iridium(III)-Komplex **82** und 4.0 mg (27.5 μmol) KSeCN wurden in 2 mL DMF gelöst und 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt in 10 mL CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Phase wurde mit je 10 mL Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2 /Aceton 19:1) ergab 6.3 mg (7.85 μmol , 86 %) Iridium(III)-Komplex **87** als roten Feststoff. R_f = (CH_2Cl_2 /Aceton 9:1). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.35 (s, 1H, NH), 9.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.81–8.77 (m, 2H, CH_{ar}), 8.07 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69–7.62 (m, 2H, CH_{ar}), 7.45 (t, J = 7.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36–7.33 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.21–7.18 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$),

7.12–7.07 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 1.87 (s, 3H, IrCH_3). ^{13}C -NMR (100 MHz,

DMSO- d_6): δ = 170.4 (CO), 170.0 (CO), 152.9, 146.4, 146.0, 143.0, 141.9, 141.7, 141.6, 140.8, 136.2, 131.1, 128.8, 128.2, 127.6, 127.6, 127.4, 127.2, 127.1 (2C), 126.9, 124.8, 124.2, 123.1, 122.0, 120.3, 115.9, 115.6, 113.5, 104.2 (SeCN), 84.9 ($CH_{olef.}$), 82.9 ($CH_{olef.}$), 82.6 ($CH_{olef.}$), 80.0 ($CH_{olef.}$), 13.8 ($IrCH_3$). ^{77}Se -NMR (76 MHz, DMSO- d_6): δ = -26.0. FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3189 (NH), 3019 (NH), 2960, 2920, 2850, 2111 (SeCN), 1754, 1705 (CO), 1474, 1419, 1343, 1263, 1230, 1024, 821, 797, 751, 497. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{34}H_{23}IrN_3O_2$ [M-SeCN] $^-$: 698.1414, gefunden: 698.1411.

Verbindung 88

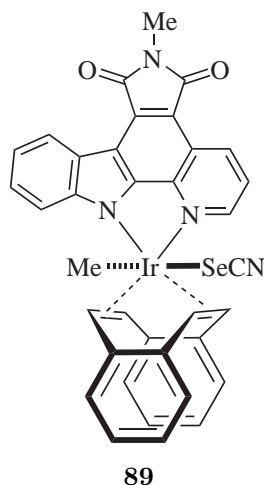


100 mg (107 μ mol) Iridium(III)-Komplex **82** wurden in 10 mL DMF gelöst und mit 34.5 mg (426 μ mol) NaSCN versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (EtOAc/Hexan 3:2 \rightarrow 4:1) gereinigt, wobei 19.5 mg (25.8 μ mol, 24 %) Iridium(III)-Komplex **88** als Isomere ngemisch des S- und N-koordinierten Thiocyanats (3:1) als dunkelroter Feststoff erhalten wurden. Die Zuordnung der Isomere erfolgte über einen Vergleich mit dem Benzyl-geschützten Komplex, von dem eine Molekülstruktur erhalten wurde,^[19] einem Literaturvergleich und der Verschiebung des ^{15}N -markierten Thiocyanats.^[218,219] R_f = 0.31 (EtOAc/Hexan 4:1). S-koordiniertes Isomer: 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.35 (s, 1H, NH), 9.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}),

8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.75 (d, J = 5.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.08 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69–7.62 (m, 2H, CH_{ar}), 7.49–7.43 (m, 1H, CH_{ar}), 7.41–7.34 (m, 2H, $CH_{ar-DBCOT}$), 7.25–7.19 (m, 2H, $CH_{ar-DBCOT}$), 7.15–7.09 (m, 4H, $CH_{ar-DBCOT}$), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 6.20 (dd, J = 14.0, 9.0 Hz, 2H, $CH_{olef.}$), 1.87 (s, 3H, $IrCH_3$). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 170.4 (CO), 169.9 (CO), 152.8, 146.3, 146.0, 142.5, 141.8, 141.7, 141.1, 140.9, 136.5, 131.2, 128.8, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2, 127.2 (2C), 126.9, 124.8, 124.2, 123.0, 121.8, 120.3, 117.3 (SCN), 116.0, 115.5, 113.4, 86.8 ($CH_{olef.}$), 85.6 ($CH_{olef.}$), 84.6 ($CH_{olef.}$), 82.5 ($CH_{olef.}$), 11.7 ($IrCH_3$). N-koordiniertes: 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.37 (s, 1H, NH), 9.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.08 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69–7.62 (m, 1H, CH_{ar}), 7.49–7.43 (m, 1H, CH_{ar}), 7.41–7.34 (m, 2H, $CH_{ar-DBCOT}$), 7.25–7.17 (m, 3H, $CH_{ar-DBCOT}$), 7.15–7.09 (m, 4H, $CH_{ar-DBCOT}$), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 6.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 1.73 (s, 3H, $IrCH_3$). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 170.4 (CO), 169.9 (CO), 152.9, 146.7, 146.4, 141.7, 141.6, 141.2, 140.5, 139.9, 137.1, 131.4, 128.8, 128.3, 127.8, 127.6, 127.3, 127.2 (2C), 127.1, 126.7, 123.9, 122.6, 121.5, 115.9, 115.9, 115.0 (NCS), 113.5, 89.7 ($CH_{olef.}$), 87.6 ($CH_{olef.}$), 87.5 ($CH_{olef.}$), 85.1 ($CH_{olef.}$), 2.4 ($IrCH_3$), 2 Kohlenstoffe fehlen. FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3218 (NH), 3060 (NH), 2924, 2104 (SCN), 1758, 1708 (CO), 1496, 1474,

1419, 1344, 1263, 1230, 751, 710, 642, 496. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{34}H_{23}IrN_3O_2$ $[M-SCN^-]$: 698.1416, gefunden: 698.1414.

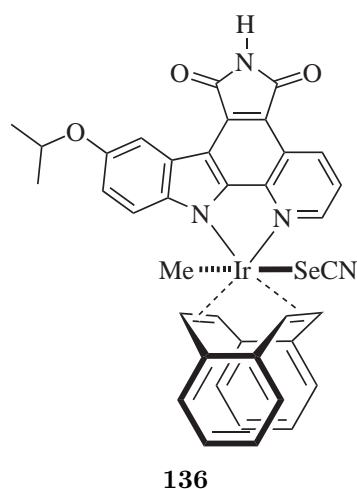
Verbindung 89 ^[18]



26.0 mg (31.0 μ mol) Iridium(III)-Komplex **83** wurden in 10 mL THF gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit 9.1 mg (46.5 μ mol) $AgBF_4$ versetzt. Nach 5 min Rühren wurden 8.0 mg (62.0 μ mol) $KSeCN$ zugegeben und die Suspension wurde innerhalb 1 h langsam auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels SC (EtOAc/Hexan 2:1) gereinigt, wobei 20.4 mg (25.0 μ mol, 81 %) Iridium(III)-Komplex **89** als roter Feststoff erhalten wurden. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] $R_f = 0.33$ (EtOAc/Hexan 3:1).

1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.46$ (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.18 (dd, $J = 5.3, 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.90 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68–7.63 (m, 1H, CH_{ar}), 7.52–7.46 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28–7.19 (m, 4H, $CH_{ar-DBCOT}$), 7.15–7.08 (m, 4H, $CH_{ar-DBCOT}$), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 6.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 5.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 5.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 3.28 (s, 3H, NCH_3), 1.99 (s, 3H, $IrCH_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 169.9$ (CO), 169.4 (CO), 153.7, 147.3, 143.5, 143.1, 142.7, 142.4, 142.1, 141.1, 137.5, 131.7, 129.1, 128.9, 128.3, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 126.3, 124.5, 123.6, 123.2, 121.4, 117.5, 116.1, 112.8, 105.2 (SeCN), 84.6 ($CH_{olef.}$), 84.3 ($CH_{olef.}$), 82.4 ($CH_{olef.}$), 79.7 ($CH_{olef.}$), 24.2 (NCH_3), 15.6 ($IrCH_3$). ^{77}Se -NMR (76 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 59.4$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3061, 3016, 2922, 2111$ (SeCN), 1756, 1700 (CO), 1586, 1474, 1412, 1379, 1335, 1230, 988, 904, 743, 672. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{35}H_{25}IrN_3O_2$ $[M-SeCN^-]$: 712.1572, gefunden: 712.1575.

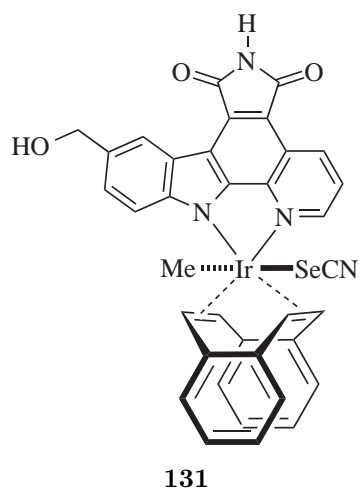
Verbindung 136



55.8 mg (65.3 μmol) Iridium(I)-Komplex **124** wurden in 10 mL CH_2Cl_2 gelöst und unter Ausschluss von Licht mit 203 μL (3.27 mmol) MeI versetzt. Nach 14 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Hexan/Aceton 7:3) gereinigt, wobei 38.0 mg (38.1 μmol , 58 %) Iridium(III)-Komplex **130** als Gemisch des *cis*- und *trans*-Isomers als roter Feststoff erhalten wurden. Der Iridium(III)-Komplex **130** wurde in 4 mL DMF gelöst und mit 27.5 mg (191 μmol) KSeCN versetzt. Nach 14 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC (Hexan/Aceton 7:3) gereinigt, wobei 31.2 mg (36.2 μmol , 95 %) Iridium(III)-Komplex **136** als rotvioletter Feststoff erhalten wurden.

Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] R_f = (Hexan/Aceton 1:1). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.31 (s, 1H, NH), 9.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36–7.33 (m, 2H, CH_{ar}), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21–7.18 (m, 2H, CH_{ar}), 7.13–7.08 (m, 4H, CH_{ar}), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H, CH_{olef}), 6.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH_{olef}), 6.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H, CH_{olef}), 4.72 (quint, J = 6.0 Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{Me})_2$), 1.86 (s, 3H, IrCH_3), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 171.0 (CO), 170.6 (CO), 153.6, 152.5, 146.1, 143.5, 142.7, 142.2, 142.2, 141.8, 141.3, 136.5, 131.8, 129.2, 128.7, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6 (2C), 127.4, 124.4, 124.3, 122.5, 119.1, 115.9, 115.6, 114.8, 110.2, 104.8 (SeCN), 85.2 (CH_{olef}), 83.2 (CH_{olef}), 83.0 (CH_{olef}), 80.3 (CH_{olef}), 70.9 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 22.5 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 22.5 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 14.4 (IrCH_3). ^{77}Se -NMR (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = –7.1. FT-IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2973, 2923, 2111 (SeCN), 1756, 1721, 1670 (CO), 1610, 1498, 1464, 1424, 1342, 1240, 1216, 1114, 794, 754, 698, 673, 500. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{IrN}_3\text{O}_3$ [$\text{M}-\text{SeCN}^-$]: 756.1833, gefunden: 756.1823.

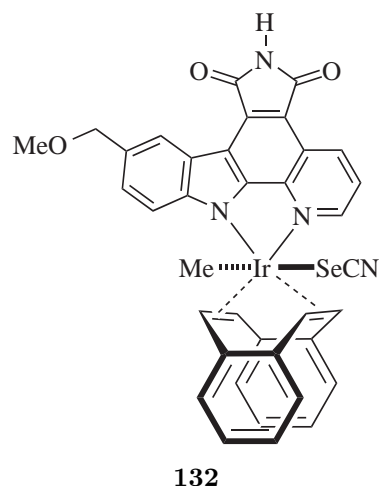
Verbindung 131



48.0 mg (49.5 μ mol) Iridium(III)-Komplex **125** wurden in 4 mL DMF gelöst, mit 28.5 mg (198 μ mol) KSeCN versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 49:1 und EtOAc/Hexan 3:2) gereinigt, wobei 28.0 mg (33.7 μ mol, 68 %) Iridium(III)-Komplex **131** als roter Feststoff erhalten wurden. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] $R_f = 0.16$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19:1). ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.36$ (s, 1H, NH), 9.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH_{ar}),

8.74 (s, 1H, CH_{ar}), 8.05 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65–7.58 (m, 2H, CH_{ar}), 7.37–7.33 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.21–7.16 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$), 7.14–7.05 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOT}}$, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.74 (s, 2H, CH_2OH), 1.85 (s, 3H, IrCH_3). ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 170.4$ (CO), 169.9 (CO), 153.1, 145.8, 145.7, 143.0, 141.9, 141.7, 141.7, 140.8, 136.2, 134.8, 131.1, 128.7, 128.3, 127.6, 127.6, 127.2, 127.1 (2C), 127.0, 126.9, 124.1, 123.0, 122.9, 121.9, 115.7, 115.7, 113.1, 104.2 (SeCN), 84.9 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 82.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 82.6 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 80.0 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 63.6 (CH_2OH), 13.8 (IrCH_3). ^{77}Se -NMR (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 26.2$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3447$ (OH), 3195 (NH), 3057 (NH), 2952, 2924, 2851, 2109 (SeCN), 1759, 1718, 1705 (CO), 1629, 1589, 1527, 1495, 1468, 1422, 1337, 1261, 1249, 1231, 1096, 978, 905, 835, 790, 751, 729, 699, 672, 639, 495. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{IrN}_3\text{O}_3$ [$\text{M}-\text{SeCN}^-$]: 728.1521, gefunden: 728.1530.

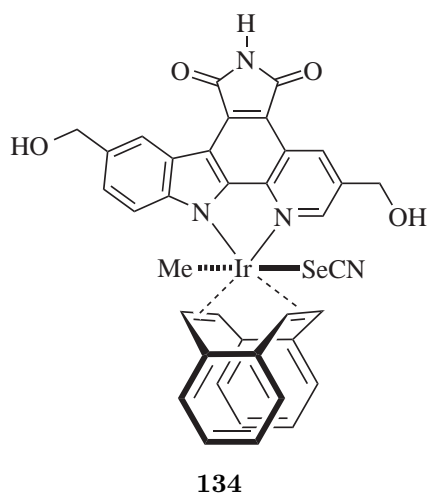
Verbindung 132



57.8 mg (58.8 μ mol) Iridium(III)-Komplex **126** und 25.4 mg (176 μ mol) KSeCN wurden in 6 mL DMF gelöst und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (EtOAc/Hexan 3:1) gereinigt, wobei 37.5 mg (44.3 μ mol, 75 %) Iridium(III)-Komplex **132** als roter Feststoff erhalten wurden. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] $R_f = 0.16$ (EtOAc/Hexan 2:1). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.36$ (s, 1H, NH), 9.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.77 (d,

$J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.74 (s, 1H, CH_{ar}), 8.06 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.35–7.33 (m, 2H, $CH_{ar-DBCOT}$), 7.21–7.18 (m, 2H, $CH_{ar-DBCOT}$), 7.12–7.06 (m, 5H, $CH_{ar-DBCOT}$), 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 6.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 6.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 4.66 (s, 2H, CH_2OMe), 3.36 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.86 (s, 3H, $IrCH_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 170.4$ (CO), 169.9 (CO), 153.2, 146.0 (2C), 143.0, 141.9, 141.7, 141.6, 140.8, 136.2, 131.1, 130.3, 128.7, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2, 127.1 (2C), 126.9, 124.2 (2C), 123.0, 122.0, 116.0, 115.6, 113.3, 104.2 (SeCN), 84.9 ($CH_{olef.}$), 82.9 ($CH_{olef.}$), 82.6 ($CH_{olef.}$), 80.0 ($CH_{olef.}$), 74.3 (CH_2OMe), 57.3 (CH_2OCH_3), 13.8 ($IrCH_3$). ^{77}Se -NMR (76 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 26.5$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3058$ (NH), 2923, 2854, 2185, 2112 (SeCN), 1757, 1709 (CO), 1590, 1496, 1419, 1341, 1264, 1090, 1021, 799, 754, 497. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{36}H_{27}IrN_3O_3$ [M–SeCN $^-$]: 742.1678, gefunden: 742.1681.

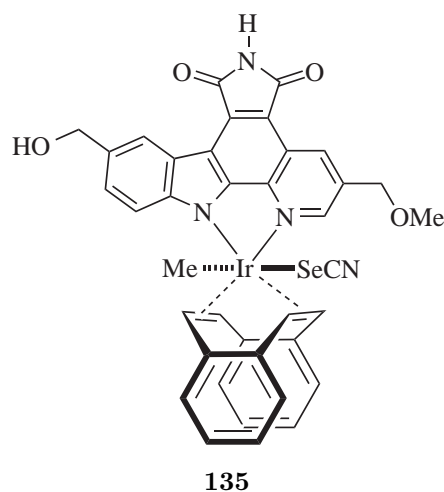
Verbindung 134



26.0 mg (26.0 μ mol) Iridium(III)-Komplex **128** wurden in 2.5 mL DMF gelöst, mit 11.3 mg (78.1 μ mol) KSeCN versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC ($CHCl_3/MeOH$ 19:1) gereinigt, wobei 9.0 mg (10.4 μ mol, 40 %) Iridium(III)-Komplex **134** als roter Feststoff erhalten wurden. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] $R_f = 0.27$ ($CHCl_3/MeOH$ 9:1). 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.31$ (s, 1H, NH), 9.30 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}),

8.73 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.61 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36–7.34 (m, 2H, $CH_{ar-DBCOT}$), 7.22–7.19 (m, 2H, $CH_{ar-DBCOT}$), 7.12–7.07 (m, 5H, $CH_{ar-DBCOT}$, $CH_{olef.}$), 6.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 6.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 6.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $CH_{olef.}$), 5.87 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, OH), 5.27 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 4.96 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_2OH), 1.85 (s, 3H, $IrCH_3$). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 170.5$ (CO), 170.0 (CO), 153.3, 145.6, 144.8, 143.0, 141.8, 141.6, 140.9, 140.8, 139.2, 134.7, 132.6, 131.1, 128.7, 128.2, 127.6, 127.5, 127.2, 127.2, 127.1, 126.9, 126.9, 123.1, 122.8, 121.7, 115.4, 115.3, 113.0, 104.2 (SeCN), 84.7 ($CH_{olef.}$), 82.6 ($CH_{olef.}$), 82.5 ($CH_{olef.}$), 80.0 ($CH_{olef.}$), 63.6 (CH_2OH), 60.5 (CH_2OH), 13.7 ($IrCH_3$). ^{77}Se -NMR (95 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 23.6$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3437$ (NH), 3246 (OH), 2920, 2104 (SeCN), 1755, 1692 (CO), 1492, 1395, 1341, 1269, 1065, 1026, 974, 904, 756, 644. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $C_{36}H_{27}IrN_3O_4$ [M–SeCN $^-$]: 758.1627, gefunden: 758.1630.

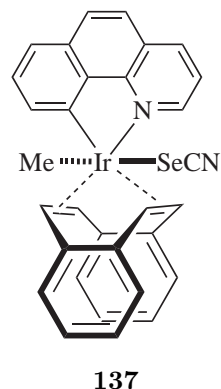
Verbindung 135



23.5 mg ($23.2\ \mu\text{mol}$) Iridium(III)-Komplex **129** wurden in 4.5 mL DMF gelöst, mit 13.4 mg ($92.8\ \mu\text{mol}$) KSeCN versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das Rohprodukt an Silica adsorbiert und mittels SC (Toluol/EtOAc 1:1) gereinigt, wobei 15.2 mg ($17.3\ \mu\text{mol}$, 75 %) Iridium(III)-Komplex **135** als roter Feststoff erhalten wurden. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] $R_f = 0.16$ (EtOAc/Toluol 3:2). ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.33$ (s, 1H, NH), 9.25 (d, $J = 0.8\ \text{Hz}$, 1H, CH_{ar}),

8.74 (s, 1H, CH_{ar}), 8.65 (s, 1H, CH_{ar}), 7.62 (d, $J = 8.6\ \text{Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.60 (dd, $J = 8.6$, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36–7.34 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOt}}$), 7.26–7.16 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOt}}$), 7.13–7.06 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{ar-DBCOt}}$, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.59 (d, $J = 8.7\ \text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.33 (d, $J = 8.9\ \text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 6.10 (d, $J = 8.9\ \text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{\text{olef.}}$), 4.87 (s, 2H, CH_2OMe), 4.74 (s, 2H, CH_2OH), 3.50 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.86 (s, 3H, IrCH_3). ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 170.5$ (CO), 169.9 (CO), 153.1, 145.7, 145.3, 143.0, 141.8, 141.6, 141.2, 140.8, 135.0, 134.8, 133.9, 131.2, 128.7, 128.2, 127.6, 127.6, 127.2, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 123.0, 122.9, 121.6, 115.5, 115.5, 113.1, 104.2 (SeCN), 84.8 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 82.7 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 82.5 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 79.9 ($\text{CH}_{\text{olef.}}$), 70.6 (CH_2OCH_3), 63.6 (CH_2OH), 58.2 (CH_2OMe), 13.8 (IrCH_3). ^{77}Se -NMR (95 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 25.2$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3210$ (OH), 3057 (NH), 2924, 2854, 2112 (SeCN), 1755, 1718 (CO), 1590, 1520, 1418, 1338, 1233, 1103, 756, 675, 643. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{IrN}_3\text{O}_4$ [$\text{M}-\text{SeCN}^-$]: 772.1784, gefunden: 772.1779.

Verbindung 137



16.2 mg ($22.6\ \mu\text{mol}$) Iridium(III)-Komplex **156** wurden in 5 mL THF und 50 μL Wasser gelöst und mit 5.3 mg ($27.1\ \mu\text{mol}$) AgBF_4 versetzt. Die Mischung wurde 5 min bei RT gerührt, bevor 4.9 mg ($33.9\ \mu\text{mol}$) KSeCN zugegeben wurden. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die Suspension zentrifugiert, das Filtrat konzentriert und an Silica adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Aceton 3:2) ergab 13.2 mg ($19.0\ \mu\text{mol}$, 84 %) Iridium(III)-Komplex **137** als hellgelben Feststoff. Der ambidente SeCN-Ligand koordiniert ausschließlich über Selen, wie durch ^{77}Se -NMR und die Molekülstruktur von Komplex **43** (Kapitel C) bewiesen werden konnte.^[196,218,220] $R_f = 0.14$ (Hexan/Aceton 3:2). ^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 8.49$ (dd, $J = 8.0$, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.40 (dd, $J = 5.4$, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}),

7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.79–7.69 (m, 4H, CH_{ar}), 7.20–7.06 (m, 9H, CH_{ar}), 6.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, $CH_{\text{olef.}}$), 5.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, $CH_{\text{olef.}}$), 5.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $CH_{\text{olef.}}$), 5.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $CH_{\text{olef.}}$), 1.27 (s, 3H, IrCH_3). ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 155.4, 152.8, 144.9, 144.0, 143.7, 142.0, 141.1, 140.6, 138.6, 135.5, 130.5, 130.3, 129.6, 129.4, 129.2, 128.4, 127.9, 127.6, 127.3, 127.2, 126.8, 124.6, 124.4, 123.4, 122.7, 105.6$ (SeCN), 101.2 ($CH_{\text{olef.}}$), 100.3 ($CH_{\text{olef.}}$), 82.3 ($CH_{\text{olef.}}$), 77.7 ($CH_{\text{olef.}}$), 6.5 (IrCH_3). ^{77}Se -NMR (76 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 31.2$. FT-IR (Film): $\tilde{\nu} = 3014, 2914, 2832, 2108$ (SeCN), 1708, 1571, 1490, 1448, 1409, 1361, 1332, 1296, 1220, 831, 753, 720, 674, 530. HR-MS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{IrN} [\text{M}-\text{SeCN}]^-$: 590.1456, gefunden: 590.1452.

5.7. Biologische Experimente

5.7.1. Kinaseassays

Die Kinasen (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Pim1, GSK3 α , PAK1, DAPK1, MLCK) und ihre Substrate (IGFtide, MBP, JAK3tide, S6, PGSP2, ZIP-Peptid) wurden bei *Millipore* oder *MoBiTec* bezogen. Die Kinaseassays wurden bei verschiedenen Konzentrationen des entsprechenden Inhibitors bei Raumtemperatur durchgeführt. Als Reaktionspuffer wurde eine Lösung aus 20 mM MOPS/NaOH, 10 mM Mg(OAc) $_2$ und 5 % DMSO (aus der Stammlösung der Inhibitoren) in Wasser bei pH 7.0 verwendet. Die Peptidsubstrate wurden bei kinasespezifischen Konzentrationen verwendet (IGFtide für VEGFR1: 100 μ M, MBP für VEGFR2 und PAK1: 10 μ M, JAK3tide für VEGFR3: 100 μ M, S6 für Pim1: 50 μ M, PGSP2 für GSK3 α : 20 μ M, ZIP-Peptid für DAPK1 und MLCK: 62.5 μ M), die Kinasen wurden in Puffer (20 mM MOPS/NaOH, 1 mM EDTA, 0.01 % Brij-35, 5 % Glycerol, 0.1 % 2-Mercaptoethanol und 1 mg mL $^{-1}$ BSA) zu einer 10 \times Stammlösung verdünnt und zur Reaktionslösung hinzugegeben (finale Konzentrationen: VEGFR1: 6.1 nM, VEGFR2: 5.9 nM, VEGFR3: 8.8 nM, Pim1: 1.6 nM, GSK3 α : 7.3 nM, PAK1: 0.20 nM, DAPK1: 1.0 nM, MLCK: 4.6 nM). Dem MLCK-Assay wurden zusätzlich 1 μ M Calmodulin und 0.5 mM CaCl $_2$ zugesetzt. Nach 45 min Inkubation des Inhibitor-Substrat-Kinase-Gemisches wurde die Reaktion durch Zugabe von ATP (soweit nicht anders angegeben 100 μ M) gestartet, wobei in etwa 0.1 μ Ci μ L $^{-1}$ [γ - 33 P]ATP eingesetzt wurde. Die Reaktionen wurden in einem Gesamtvolumen von 25 μ L durchgeführt und nach 3 h (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) bzw. 45 min (Pim1, GSK3 α , PAK1, MLCK, DAPK1) abgebrochen. Dazu wurden 17.5 μ L der Reaktionslösung auf ein *Whatman* P81 Phosphocellulosepapier mit einem Durchmesser von 2.1 cm gegeben, das anschließend viermal je 5 min mit 0.75 % Phosphorsäure und zweimal mit Aceton gewaschen wurde. Die getrockneten P81 Phosphocellulosepapiere wurden in Szintillationsbehälter transferiert und 5 mL Szintillationsflüssigkeit hinzugegeben. Die Anschläge pro Minute (cpm) wurden mit einem *Beckman Coulter*TM LS6500 Multi-Purpose Szintillationszähler detektiert. Der IC $_{50}$ wurde definiert als die Konzentration des Inhibitors bei der die cpm auf einer sigmoidalen Ausgleichsfunktion 50 % der Kontrolle entsprachen (korrigiert um den natürlichen Strahlungshintergrund), was einer Restaktivität von 50 % der natürlichen Aktivität der Kinase gleichzusetzen ist.

5.7.2. Zytotoxizitätsmessungen

Präparation der Zellen

Die Zytotoxizitätsmessungen wurden von ANJA KASTL und KATJA KRÄLING durchgeführt. Die Zellen (Hela und HT29) wurden in 96 Well-Platten kultiviert bis 9000–10000 Zellen pro Well erhalten wurden. Nach einer Inkubationszeit von 24 h bei 37 °C und 5 % CO $_2$ wurden unterschiedliche Konzentrationen der in DMSO gelösten Iridiuminhibitoren zugegeben, die

vorab mit Medium so verdünnt wurden, dass die DMSO-Konzentration für alle Messungen konstant 1 % betrug. Für lichtinduzierte Zytotoxizitätsmessungen wurden die Zellen zunächst 1 h inkubiert und anschließend 30–60 min mit einer Hg/Xe Bogenlampe der Firma *Newport* belichtet. Zur Überprüfung der Wellenlängenabhängigkeit der photoinduzierten Zytotoxizität wurden Transmissionsfilter der Firma *Newport* mit einer unteren Wellenlängenbegrenzung von 330–505 nm verwendet. Nach Belichtung wurden die Zellen bis zum nächsten Tag im Inkubator gelagert und 24 h nach Zugabe der Inhibitoren mittels MTT-Test auf ihre Viabilität getestet. Für lichtunabhängige Zytotoxizitätsmessungen wurde die Belichtung übersprungen und 24 h nach Zugabe der Inhibitoren direkt mit dem MTT-Test fortgefahren.

Zellviabilitätstest (MTT)

Für den MTT-Test wurden 5 mg mL^{-1} MTT in PBS gelöst und mit Zellmedium verdünnt (1:11). Die Zellen wurden von dem mit Inhibitor versetzten Medium befreit und durch $200 \mu\text{L}$ des MTT-Medium-Gemisches ersetzt und 3 h bei 37°C und 5 % CO_2 inkubiert. Anschließend wurden $155 \mu\text{L}$ der Lösung wieder entfernt und durch $90 \mu\text{L}$ DMSO ersetzt, um die erhaltenen violetten Formazankristalle zu lösen. Nach 10 min Schütteln wurde die Absorption der einzelnen Wells bei 535 nm mit einem Spectramax M5 Mikroplatereader der Firma *Molecular Devices* gemessen. Die Zellviabilität der behandelten Zellen wurde, nach Abzug der Hintergrundabsorption von Zellmedium und MTT, im Verhältnis zu unbehandelten Zellen berechnet. Der LD_{50} wurde definiert als die Konzentration des Inhibitors bei der im Vergleich zu unbehandelten Zellen auf einer sigmoidalen Ausgleichsfunktion 50 % der Zellen sterben. Die Datenpunkte wurden aus dem arithmetischen Mittel von 18 individuellen Messungen pro Datenpunkt ermittelt, die aus zwei unabhängigen Experimenten erhalten wurden.

5.7.3. Zebrafisch-Experimente

Die Zebrafisch-Experimente wurden von DANIELLE H. VLECKEN und DAAN J. SCHMITZ in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. CHRISTOPH P. BAGOWSKI am Institute of Biology der Leiden University (Niederlande) durchgeführt.

Tierhaltung und Behandlung

Die transgenen Zebrafische (*Danio rerio*) TG(fli1:eGFP) wurden unter Einhaltung der lokalen Tierhaltungsverordnungen der Niederlande bei 28°C in Aquarien mit Tag-/Nachtzyklen von 10 h bzw. 14 h gehalten. Die Fische wurden nachmittags gekreuzt und die Eier am nächsten Morgen geerntet.

Echtzeit Abbildung der Angiogenese

Die Iridiuminhibitoren bzw. DMSO wurden einmal 24 hpf, durch Zugabe der Stammlösungen in das Wasser der Fische, verabreicht. Konfokale Bilder wurden mittels eines Biorad Kon-

fokalmikroskops 1024ES der Firma *Zeiss* in Kombination mit einem Krypton/Argon Laser, oder mit einem Duallaser Scanning Konfokalmikroskop Leica DM IRBE der Firma *Leica* erhalten. Das Biorad Konfokalmikroskop 1024ES wurde zur Untersuchung von Blutgefäßdefekten in betäubten TG(fli1:eGFP) Fischen verwendet (0.042 mg mL^{-1} Tricaine (*Sigma*)).

Zellkulturen und Anfärben von menschlichen Pankreaskrebszellen

PaTu8988T Zellen^[280,281] wurden in DMEM mit hoher Glukosekonzentration, das mit 10 % FCS und 1:100 Pen/Strep versetzt war, kultiviert. Nach Trypsinisierung wurden die Zellen zweimal mit 67 % DPBS (GIBCO, *Invitrogen*) gewaschen, in 1.5 mL Eppendorfgefäße überführt und 5 min bei 1500 rpm zentrifugiert. Die Zellen wurden anschließend in 250 μL Anfärbereagenz (67 % DPBS mit $4 \text{ ng } \mu\text{L}^{-1}$ finale Konzentration CellTracker CM-Dil (*Invitrogen*)) resuspendiert. Die Zellen wurden 4 min bei 37°C inkubiert und anschließend weitere 15 min bei 4°C . Nach einmaligem Waschen mit 1 mL 100 % FCS (*Sigma*) wurden die Zellen abschließend zweimal mit 67 % DPBS gewaschen.

Tumorzellinduzierte Angiogenese

Die Zebrafischembryonen wurden 48 hpf betäubt (0.042 mg mL^{-1} Tricaine (*Sigma*)) und für die Injektion auf einen 1.8 % Agaroseteller gelegt. Die Zellen wurden wie oben beschrieben vorbereitet, in 20 μL 12 mg mL^{-1} Matrigellösung (Cultrex R Basement Membrane Extract, *R&D systems*) suspendiert und 5 min auf Eis inkubiert, bevor sie injiziert wurden. Der Cell-Tram Ölinjektor (*Eppendorf*) wurde mittels des Injectman NI2 Injektors der Firma *Eppendorf* befüllt und Aliquote von 5 μL der Zellsuspension wurden den Fischen injiziert.^[228,229] Nach der Injektion wurden die Embryonen für 24 h bei 35°C inkubiert, bevor sie überprüft und mit einem Biorad Konfokalmikroskop 1024ES der Firma *Zeiss* photographiert wurden.

6. Literatur

- [1] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the elements*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2. ed, **1997**, S. 547.
- [2] J. Zhu, Z. Chen, V. Lallemand-Breitenbach, H. de The, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 705–714.
- [3] M. Gielen, E. R. Tiekink, *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents - the use of metals in medicine*, Wiley, Chichester, **2005**, S. 298.
- [4] N. R. Panyala, E. M. Pena-Mendez, J. Havel, *J. Appl. Biomed.* **2009**, *7*, 75–91.
- [5] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfás, W. P. Rogers, J. H. Koch, *Nature* **1952**, *170*, 190–191.
- [6] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfás, R. D. Wright, A. Shulman, *Nature* **1957**, *179*, 425–426.
- [7] J. H. Koch, W. P. Rogers, F. P. Dwyer, E. C. Gyarfás, *Aust. J. Biol. Sci.* **1957**, *10*, 342–350.
- [8] F. P. Dwyer, E. Mayhew, E. M. F. Roe, A. Shulman, *Br. J. Cancer* **1965**, *19*, 195–199.
- [9] F. P. Dwyer, I. K. Reid, A. Shulman, G. M. Laycock, S. Dixon, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1969**, *47*, 203–218.
- [10] E. Meggers, *Chem. Commun.* **2009**, *9*, 1001–1010.
- [11] H. Köpf, P. Köpf-Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 477–478.
- [12] P. Köpf-Maier, B. Hesse, R. Voigtländer, H. Köpf, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1980**, *97*, 31–39.
- [13] P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 456–457.
- [14] P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1137–1152.
- [15] B. Rosenberg, *Interdiscip. Sci. Rev.* **1978**, *3*, 134–147.
- [16] M. Galanski, B. K. Keppler, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 118–123.
- [17] K. L. Haas, K. J. Franz, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4921–4960.
- [18] A. Kastl, A. Wilbuer, A. L. Merkel, L. Feng, P. Di Fazio, M. Ocker, E. Meggers, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1863–1865.
- [19] A. Wilbuer, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2008**.

- [20] P. W. Manley, G. Bold, J. Bruggen, G. Fendrich, P. Furet, J. Mestan, C. Schnell, B. Stolz, T. Meyer, B. Meyhack, W. Stark, A. Strauss, J. Wood, *Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteomics* **2004**, 1697, 17–27.
- [21] G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3–25.
- [22] E. Meggers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11, 287–292.
- [23] E. Meggers, E. G. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. P. Mulcahy, N. Pagano, D. S. Williams, *Synlett* **2007**, 8, 1177–1189.
- [24] J. Maksimoska, L. Feng, K. Harms, C. Yi, J. Kissil, R. Marmorstein, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15764–15765.
- [25] A. Wilbuer, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, K. Kräling, K. Harms, C. P. Bagowski, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3839–3842.
- [26] L. Feng, Y. Geisselbrecht, S. Blanck, A. Wilbuer, G. E. Atilla-Gokcumen, P. Filipakopoulos, K. Kräling, M. A. Celik, K. Harms, J. Maksimoska, R. Marmorstein, G. Frenking, S. Knapp, L.-O. Essen, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5976–5986.
- [27] Reaction Biology Corp., Staurosporin IC₅₀(Flt4), **2012**, www.reactionbiology.com (besucht am 16.04.2012).
- [28] B. J. Coe, S. J. Glenwright, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 203, 5–80.
- [29] J. Burgess, *Inorg. React. Mech.* **1972**, 2, 140–195.
- [30] K. K.-W. Lo, P.-K. Lee, J. S.-Y. Lau, *Organometallics* **2008**, 27, 2998–3006.
- [31] M. Yu, Q. Zhao, L. Shi, F. Li, Z. Zhou, H. Yang, T. Yia, C. Huang, *Chem. Commun.* **2008**, 18, 2115–2117.
- [32] T.-H. Kwon, J. Kwon, J.-I. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3726–3727.
- [33] M. Dobroschke, Y. Geldmacher, I. Ott, M. Harlos, L. Kater, L. Wagner, R. Gust, W. S. Sheldrick, A. Prokop, *ChemMedChem* **2009**, 4, 177–187.
- [34] M. A. Nazif, J.-A. Bangert, I. Ott, R. Gust, R. Stoll, W. S. Sheldrick, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103, 1405–1414.
- [35] J. U. Mondal, D. M. Blake, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, 47, 206–238.
- [36] M. J. Karkkainen, T. V. Petrova, *Oncogene* **2000**, 19, 5598–5605.
- [37] G. R. Gale, J. A. Howle, A. B. Smith, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1970**, 135, 690–694.
- [38] T. Gianferrara, I. Bratsos, E. Alessio, *Dalton Trans.* **2009**, 37, 7588–7598.
- [39] S. H. van Rijt, P. J. Sadler, *Drug Discov. Today* **2009**, 14, 1089–1097.
- [40] G. R. Gale, E. M. Walker, A. B. Smith, A. E. Stone, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1971**, 136, 1197–1202.
- [41] E. Sabbioni, E. Marafante, *Bioinorg. Chem.* **1975**, 5, 39–49.

-
- [42] J. Sambrook, D. W. Russell, *Molecular cloning - a laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 3. ed, **2001**.
- [43] G. M. Kolodny, C. Rose, *Cancer Res.* **1983**, *43*, 3101–3103.
- [44] G. M. Kolodny, *Exp. Cell Res.* **1972**, *73*, 378–383.
- [45] B. Court, D. Chassagne, I. Savatovsky, *J. Urol. Nephrol.* **1977**, *83*, 113–116.
- [46] H. B. Grossman, H. M. Sandler, C. Perez-Tamayo, *Urology* **1993**, *41*, 217–220.
- [47] D. Krishnamurthy, V. Weinberg, J. A. M. Cunha, I.-C. Hsu, J. Pouliot, *Brachytherapy* **2011**, *10*, 461–465.
- [48] W. Beck, N. Kottmair, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 970–993.
- [49] T. Pill, K. Polborn, A. Kleinschmidt, V. Erfle, W. Breu, H. Wagner, W. Beck, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1541–1548.
- [50] P. Annen, S. Schildberg, W. S. Sheldrick, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *307*, 115–124.
- [51] H. Ashihara, C. Stasolla, N. Loukanina, T. A. Thorpe, *Plant Sci.* **2001**, *160*, 647–657.
- [52] T. Giraldi, G. Sava, G. Mestroni, G. Zassinovich, D. Stolfi, *Chem.-Biol. Interact.* **1978**, *22*, 231–238.
- [53] G. Sava, T. Giraldi, G. Mestroni, G. Zassinovich, *Chem.-Biol. Interact.* **1983**, *45*, 1–6.
- [54] G. Sava, S. Zorzet, L. Perissin, G. Mestroni, G. Zassinovich, A. Bontempi, *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *137*, 69–71.
- [55] J. Rajput, J. R. Moss, A. T. Hutton, D. T. Hendricks, C. E. Arendse, C. Imrie, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1553–1568.
- [56] N. Falzone, L. Bohm, J. C. Swarts, C. E. J. Van Rensburg, *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 147–152.
- [57] D. A. Herebian, C. S. Schmidt, W. S. Sheldrick, C. van Wullen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1991–1998.
- [58] A. Casini, F. Edafe, M. Erlandsson, L. Gonsalvi, A. Ciancetta, N. Re, A. Ienco, L. Messori, M. Peruzzini, P. J. Dyson, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 5556–5563.
- [59] H. Amouri, J. Moussa, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, M. N. Rager, L.-M. Chamoreau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7530–7533.
- [60] U. Sliwinska, F. P. Pruchnik, S. Ulaszewski, M. Latocha, D. Nawrocka-Musial, *Polyhedron* **2010**, *29*, 1653–1659.
- [61] S. Wirth, C. J. Rohbogner, M. Cieslak, J. Kazmierczak-Baranska, S. Donevski, B. Nawrot, I.-P. Lorenz, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 429–440.
- [62] M. Gras, B. Therrien, G. Süss-Fink, A. Casini, F. Edafe, P. J. Dyson, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1119–1125.
-

- [63] Z. Liu, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, S. A. Fletcher, A. Kisova, O. Vrana, L. Salassa, P. C. A. Bruijninx, G. J. Clarkson, V. Brabec, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3011–3026.
- [64] Z. Liu, L. Salassa, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 5777–5783.
- [65] Z. Liu, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson, P. J. Sadler, *Organometallics* **2011**, *30*, 4702–4710.
- [66] R. Lalrempuia, H. Müller-Bunz, M. Albrecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9969–9972.
- [67] R. Stodt, S. Gencaslan, A. Frodl, C. Schmidt, W. S. Sheldrick, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *355*, 242–253.
- [68] F. Schmitt, P. Govindaswamy, G. Süss-Fink, W. H. Ang, P. J. Dyson, L. Juillerat-Jeanneret, B. Therrien, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1811–1816.
- [69] M. Kokoschka, J.-A. Bangert, R. Stoll, W. S. Sheldrick, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1507–1515.
- [70] S. Schäfer, W. S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1300–1309.
- [71] S. Gencaslan, W. S. Sheldrick, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 3840–3849.
- [72] D. Herebian, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 966–974.
- [73] S. Schäfer, I. Ott, R. Gust, W. S. Sheldrick, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *19*, 3034–3046.
- [74] W. Goodall, J. A. G. Williams, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, *17*, 2893–2895.
- [75] K. K. W. Lo, C. K. Chung, D. C. M. Ng, N. Y. Zhu, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 81–88.
- [76] S. Campagna, M. Cavazzini, M. Cusumano, M. L. Di Pietro, A. Giannetto, F. Puntoriero, S. Quici, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10667–10672.
- [77] P. Mura, A. Casini, G. Marcon, L. Messori, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *312*, 74–80.
- [78] G. Marcon, A. Casini, P. Mura, L. Messori, A. Bergamo, P. Orioli, *Metal-Based Drugs* **2000**, *7*, 195–200.
- [79] L. Messori, G. Marcon, P. Orioli, M. Fontani, P. Zanello, A. Bergamo, G. Sava, P. Mura, *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *95*, 37–46.
- [80] A. Garcia-Raso, J. J. Fiol, F. M. Alberti, Y. Lagos, M. Torres, M. Barcelo-Oliver, M. J. Prieto, V. Moreno, I. Mata, E. Molins, C. Estarellas, A. Frontera, D. Quinonero, P. M. Deya, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 5617–5628.
- [81] F. M. Alberti, J. J. Fiol, A. Garcia-Raso, M. Torres, A. Terron, M. Barcelo-Oliver, M. J. Prieto, V. Moreno, E. Molins, *Polyhedron* **2010**, *29*, 34–41.
- [82] K. K. W. Lo, D. C. M. Ng, C. K. Chung, *Organometallics* **2001**, *20*, 4999–5001.

-
- [83] K. K. W. Lo, C. K. Chung, N. Y. Zhu, *Chem.–Eur. J.* **2003**, *9*, 475–483.
- [84] K. K. W. Lo, C. K. Chung, T. K. M. Lee, L. H. Lui, K. H. K. Tsang, N. Y. Zhu, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6886–6897.
- [85] K. K. W. Lo, J. S. W. Chan, L. H. Lui, C. K. Chung, *Organometallics* **2004**, *23*, 3108–3116.
- [86] K. K. W. Lo, J. S. W. Chan, C. K. Chung, V. W. H. Tsang, N. Y. Zhu, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 3109–3118.
- [87] K. K. W. Lo, C. K. Li, J. S. Y. Lau, *Organometallics* **2005**, *24*, 4594–4601.
- [88] K. K.-W. Lo, K. Y. Zhang, C.-K. Chung, K. Y. Kwok, *Chem.–Eur. J.* **2007**, *13*, 7110–7120.
- [89] K. K.-W. Lo, J. S.-Y. Lau, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 700–709.
- [90] K. K.-W. Lo, K. Y. Zhang, S.-K. Leung, M.-C. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2213–2216.
- [91] J. S.-Y. Lau, P.-K. Lee, K. H.-K. Tsang, C. H.-C. Ng, Y.-W. Lam, S.-H. Cheng, K. K.-W. Lo, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 708–718.
- [92] K. Y. Zhang, K. K.-W. Lo, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 6011–6025.
- [93] H. Yang, L. Li, L. Wan, Z. Zhou, S. Yang, *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, *13*, 1387–1390.
- [94] W. Jiang, Y. Gao, Y. Sun, F. Ding, Y. Xu, Z. Bian, F. Li, J. Bian, C. Huang, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3252–3260.
- [95] Q. Zhao, M. Yu, L. Shi, S. Liu, C. Li, M. Shi, Z. Zhou, C. Huang, F. Li, *Organometallics* **2010**, *29*, 1085–1091.
- [96] S. P.-Y. Li, H.-W. Liu, K. Y. Zhang, K. K.-W. Lo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8329–8339.
- [97] K. Y. Zhang, H.-W. Liu, T. T.-H. Fong, X.-G. Chen, K. K.-W. Lo, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 5432–5443.
- [98] H.-W. Liu, K. Y. Zhang, W. H.-T. Law, K. K.-W. Lo, *Organometallics* **2010**, *29*, 3474–3476.
- [99] S.-K. Leung, K. Y. Kwok, K. Y. Zhang, K. K.-W. Lo, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4984–4995.
- [100] C. Li, J. Lin, Y. Guo, S. Zhang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4442–4444.
- [101] P.-K. Lee, H.-W. Liu, S.-M. Yiu, M.-W. Louie, K. K.-W. Lo, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2180–2189.
- [102] S.-K. Leung, H.-W. Liu, K. K.-W. Lo, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10548–10550.
- [103] X. Wang, J. Jia, Z. Huang, M. Zhou, H. Fei, *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 8028–8032.
-

- [104] D.-L. Ma, W.-L. Wong, W.-H. Chung, F.-Y. Chan, P.-K. So, T.-S. Lai, Z.-Y. Zhou, Y.-C. Leung, K.-Y. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3735–3739.
- [105] C. Li, M. Yu, Y. Sun, Y. Wu, C. Huang, F. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11231–11239.
- [106] B. Y.-W. Man, H.-M. Chan, C.-H. Leung, D. S.-H. Chan, L.-P. Bai, Z.-H. Jiang, H.-W. Li, D.-L. Ma, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 917–921.
- [107] L. Xiong, Q. Zhao, H. Chen, Y. Wu, Z. Dong, Z. Zhou, F. Li, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 6402–6408.
- [108] H. Chen, Q. Zhao, Y. Wu, F. Li, H. Yang, T. Yi, C. Huang, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 11075–11081.
- [109] Y. Ma, S. Liu, H. Yang, Y. Wu, C. Yang, X. Liu, Q. Zhao, H. Wu, J. Liang, F. Li, W. Huang, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 18974–18982.
- [110] Y. Wu, H. Jing, Z. Dong, Q. Zhao, H. Wu, F. Li, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 7412–7420.
- [111] H.-Y. Shiu, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4367–4369.
- [112] H. Wu, T. Yang, Q. Zhao, J. Zhou, C. Li, F. Li, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 1969–1976.
- [113] J. Kuil, P. Steunenbergh, P. T. K. Chin, J. Oldenburg, K. Jalink, A. H. Velders, F. W. B. van Leeuwen, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1896–1902.
- [114] P. Sun, X. Lu, Q. Fan, Z. Zhang, W. Song, B. Li, L. Huang, J. Peng, W. Huang, *Macromolecules* **2011**, *44*, 8763–8770.
- [115] P.-K. Lee, W. H.-T. Law, H.-W. Liu, K. K.-W. Lo, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8570–8579.
- [116] R. J. Watts, *Comments Inorg. Chem.* **1991**, *11*, 303–337.
- [117] I. M. Dixon, J. P. Collin, J. P. Sauvage, L. Flamigni, S. Encinas, F. Barigelletti, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 385–391.
- [118] S. J. Zhang, Hosaka, M., T. Yoshihara, Negishi, K., Y. Iida, Tobita, S., T. Takeuchi, *Cancer Res.* **2010**, *70*, 4490–4498.
- [119] C. Stinner, M. D. Wightman, S. O. Kelley, M. G. Hill, J. K. Barton, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5245–5250.
- [120] F. Shao, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14733–14738.
- [121] F. Shao, B. Elias, W. Lu, J. K. Barton, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 10187–10199.
- [122] B. Elias, J. C. Genereux, J. K. Barton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9067–9070.
- [123] B. Elias, F. Shao, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1152–1153.
- [124] E. D. Olmon, M. G. Hill, J. K. Barton, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12034–12044.
- [125] Y.-M. Chen, A.-G. Zhang, K.-Z. Wang, *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 521–529.

-
- [126] Y.-M. Chen, A.-G. Zhang, Y.-J. Liu, K.-Z. Wang, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1716–1722.
- [127] K. Y. Zhang, S. P.-Y. Li, N. Zhu, I. W.-S. Or, M. S.-H. Cheung, Y.-W. Lam, K. K.-W. Lo, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 2530–2540.
- [128] K. K. W. Lo, C. K. Chung, N. Y. Zhu, *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 1500–1512.
- [129] Y. Geldmacher, I. Kitanovic, H. Alborzinia, K. Bergerhoff, R. Rubbiani, P. Wefelmeier, A. Prokop, R. Gust, I. Ott, S. Wölfl, W. S. Sheldrick, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 429–439.
- [130] E. Lukevics, D. Zaruma, J. Ashaks, I. Shestakova, I. Domracheva, A. Gulbe, V. Bridane, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 559–564.
- [131] E. Lukevics, D. Zaruma, J. Ashaks, I. Shestakova, I. Domracheva, V. Bridane, E. Yashchenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 182–187.
- [132] I. M. Gabr, H. A. El-Asmy, M. S. Emmam, S. I. Mostafa, *Transition Met. Chem.* **2009**, *34*, 409–418.
- [133] D. T. Richens, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1961–2002.
- [134] K. K.-W. Lo, M.-W. Louie, K. Y. Zhang, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2603–2622.
- [135] Q. Zhao, C. Huang, F. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2508–2524.
- [136] K. Szacilowski, W. Macyk, A. Drzewiecka-Matuszek, M. Brindell, G. Stochel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2647–2694.
- [137] N. J. Farrer, L. Salassa, P. J. Sadler, *Dalton Trans.* **2009**, 10690–10701.
- [138] U. Schatzschneider, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *10*, 1451–1467.
- [139] L. Thunus, R. Lejeune, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184*, 125–155.
- [140] A. Ruggi, F. W. B. van Leeuwen, A. H. Velders, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2542–2554.
- [141] D. E. Reichert, J. S. Lewis, C. J. Anderson, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184*, 3–66.
- [142] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 901–927.
- [143] T. J. Meyer, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163–170.
- [144] M. Neumann-Spallart, K. Kalyanasundaram, C. Grätzel, M. Grätzel, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1111–1118.
- [145] M. Buda, G. Kalyuzhny, A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6090–6098.
- [146] M. K. Nazeeruddin, S. M. Zakeeruddin, J. J. Lagref, P. Liska, P. Comte, C. Barolo, G. Viscardi, K. Schenk, M. Grätzel, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 1317–1328.
- [147] R. Motterlini, J. E. Clark, R. Foresti, P. Sarathchandra, B. E. Mann, C. J. Green, *Circ. Res.* **2002**, *90*, E17–E24.
- [148] V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *171*, 3–16.
-

- [149] V. Balzani in *Top. Curr. Chem. Bd. 281*, (Hrsg.: V. Balzani, S. Campagna), **2007**, S. IX–XI.
- [150] B. Desoize, *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 1529–1544.
- [151] K. L. Ciesieski, L. M. Hyman, D. T. Yang, K. L. Haas, M. G. Dickens, R. J. Holbrook, K. J. Franz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 2224–2228.
- [152] N. J. Farrer, J. A. Woods, L. Salassa, Y. Zhao, K. S. Robinson, G. Clarkson, F. S. Mackay, P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8905–8908.
- [153] E. S. Nyman, P. H. Hynninen, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **2004**, *73*, 1–28.
- [154] M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233*, 351–371.
- [155] M. Soncin, A. Buseti, F. Fusi, G. Jori, M. A. J. Rodgers, *Photochem. Photobiol.* **1999**, *69*, 708–712.
- [156] X. Huang, I. H. El-Sayed, W. Qian, M. A. El-Sayed, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2115–2120.
- [157] P. K. Jain, X. Huang, I. H. El-Sayed, M. A. El-Sayed, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1578–1586.
- [158] G. Klebe, *Wirkstoffdesign - Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2. Auflage, **2009**.
- [159] J. C. Venter, M. D. Adams, E. W. Myers, P. W. Li, R. J. Mural, G. G. Sutton, H. O. Smith, et al, *Science* **2001**, *291*, 1304–1351.
- [160] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science* **2002**, *298*, 1912–1934.
- [161] N. R. Brown, M. E. M. Noble, J. A. Endicott, L. N. Johnson, *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1*, 438–443.
- [162] M. E. M. Noble, J. A. Endicott, L. N. Johnson, *Science* **2004**, *303*, 1800–1805.
- [163] F. Zuccotto, E. Ardini, E. Casale, M. Angiolini, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2681–2694.
- [164] S. P. Ivy, J. Y. Wick, B. M. Kaufman, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2009**, *6*, 569–579.
- [165] L. N. Johnson, M. E. M. Noble, D. J. Owen, *Cell* **1996**, *85*, 149–158.
- [166] S. J. Hubbard, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1382*, 191–206.
- [167] J. A. Adams, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2271–2290.
- [168] T. C. Strong, G. Kaur, J. H. Thomas, *PLoS One* **2011**, *6*, e28100.
- [169] M. Huse, J. Kuriyan, *Cell* **2002**, *109*, 275–282.
- [170] M. Lohela, M. Bry, T. Tammela, K. Alitalo, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2009**, *21*, 154–165.

-
- [171] M. A. McTigue, J. A. Wickersham, C. Pinko, R. E. Showalter, C. V. Parast, A. Tempczyk-Russell, M. R. Gehring, B. Mroczkowski, C. C. Kan, J. E. Villafranca, K. Appelt, *Structure* **1999**, *7*, 319–330.
- [172] U. Schmidt, J. Ahmed, E. Michalsky, M. Hoepfner, R. Preissner, *Genome Inform.* **2008**, *20*, 243–251.
- [173] P. A. Harris, M. Cheung, R. N. Hunter, M. L. Brown, J. M. Veal, R. T. Nolte, L. P. Wang, W. Liu, R. M. Crosby, J. H. Johnson, A. H. Epperly, R. Kumar, D. K. Luttrell, J. A. Stafford, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1610–1619.
- [174] D. S. La, J. Belzile, J. V. Bready, A. Coxon, T. DeMelfi, N. Doerr, J. Estrada, J. C. Flynn, S. R. Flynn, R. F. Graceffa, S. P. Harriman, J. F. Larrow, A. M. Long, M. W. Martin, M. J. Morrison, V. F. Patel, P. M. Roveto, L. Wang, M. M. Weiss, D. A. Whittington, Y. Teffera, Z. Zhao, A. J. Polverino, J.-C. Harmange, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1695–1705.
- [175] M. Hasegawa, N. Nishigaki, Y. Washio, K. Kano, P. A. Harris, H. Sato, I. Mori, R. I. West, M. Shibahara, H. Toyoda, L. Wang, R. T. Nolte, J. M. Veal, M. Cheung, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4453–4470.
- [176] A. Kazlauskas, J. A. Cooper, *Cell* **1989**, *58*, 1121–1133.
- [177] C. E. Bazenet, J. A. Gelderloos, A. Kazlauskas, *Mol. Cell. Biol.* **1996**, *16*, 6926–6936.
- [178] G. R. Taylor, M. Reedijk, V. Rothwell, L. Rohrschneider, T. Pawson, *EMBO J.* **1989**, *8*, 2029–2037.
- [179] E. Leproult, S. Barluenga, D. Moras, J.-M. Wurtz, N. Winssinger, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1347–1355.
- [180] T. Hunter, *Cell* **1987**, *50*, 823–829.
- [181] P. Cohen, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 309–315.
- [182] D. M. Goldstein, N. S. Gray, P. P. Zarrinkar, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 391–397.
- [183] S. K. Hanks, A. M. Quinn, T. Hunter, *Science* **1988**, *241*, 42–52.
- [184] S. K. Hanks, T. Hunter, *FASEB J.* **1995**, *9*, 576–596.
- [185] S. K. Hanks, A. M. Quinn, *Methods Enzymol.* **1991**, *200*, 38–62.
- [186] U.S. Food and Drug Administration, *Axitinib*, **2012**.
- [187] G. L. Semenza, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 2066–2067.
- [188] J. Matsui, Y. Funahashi, T. Uenaka, T. Watanabe, A. Tsuruoka, M. Asada, *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 5459–5465.
- [189] S. Sleijfer, I. Ray-Coquard, Z. Papai, A. Le Cesne, M. Scurr, P. Schöffski, F. Collin, L. Pandite, S. Marreaud, A. De Brauwier, M. van Glabbeke, J. Verweij, J.-Y. Blay, *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 3126–3132.
-

- [190] L. J. Singerman, H. Masonson, M. Patel, A. P. Adamis, R. Buggage, E. Cunningham, M. Goldbaum, B. Katz, D. Guyer, *Br. J. Ophthalmol.* **2008**, *92*, 1606–1611.
- [191] D. F. Martin, M. G. Maguire, G.-S. Ying, J. E. Grunwald, S. L. Fine, G. J. Jaffe, *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1897–1908.
- [192] D. S. Williams, G. E. Atilla, H. Bregman, A. Arzoumanian, P. S. Klein, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1984–1987.
- [193] G. E. Atilla-Gokcumen, D. S. Williams, H. Bregman, N. Pagano, E. Meggers, *Chem-BioChem* **2006**, *7*, 1443–1450.
- [194] D. S. Williams, P. J. Carroll, E. Meggers, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2944–2946.
- [195] J. Maksimoska, D. S. Williams, G. E. Atilla-Gokcumen, K. S. M. Smalley, P. J. Carroll, R. D. Webster, *Chem.–Eur. J.* **2008**, *14*, 4816–4822.
- [196] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, R. Steudel, *Anorganische Chemie - Prinzipien von Struktur und Reaktivität*, de Gruyter, Berlin, 3. Aufl., **2003**.
- [197] P. J. Stang, M. D. Schiavelli, H. K. Chenault, J. L. Breidegam, *Organometallics* **1984**, *3*, 1133–1134.
- [198] H. Bregman, D. S. Williams, G. E. Atilla, P. J. Carroll, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13594–13595.
- [199] P. Xie, D. S. Williams, E. G. Atilla-Gokcumen, L. Milk, M. Xiao, K. M. S. Smalley, M. Herlyn, E. Meggers, R. Marmorstein, *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 305–316.
- [200] H. Bregman, D. S. Williams, E. Meggers, *Synthesis* **2005**, *9*, 1521–1527.
- [201] N. Pagano, J. Maksimoska, H. Bregman, D. S. Williams, R. D. Webster, F. Xue, E. Meggers, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1218–1227.
- [202] M. Dubernet, V. Caubert, J. Guillard, M. C. Viaud-Massuard, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4585–4593.
- [203] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.
- [204] R. P. Joyce, J. A. Gainor, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1177–1185.
- [205] S. Mollin, Doktorarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [206] R. Walter, S. Kirchner, R. Franz, *Pat.*, EP1116724, **2002**.
- [207] L. Vaska, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 335–344.
- [208] L. Vaska, J. W. DiLuzio, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2784–2785.
- [209] L. Vaska, J. W. DiLuzio, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 679–680.
- [210] P. M. Treichel, F. G. A. Stone, *Adv. Organomet. Chem.* **1964**, *1*, 143–220.
- [211] J. P. Collman, C. T. Sears, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 27–32.
- [212] M. P. Johnson, *Inorg. Chim. Acta* **1969**, *3*, 232–234.

-
- [213] G. Song, Y. Zhang, Y. Su, W. Deng, K. Han, X. Li, *Organometallics* **2008**, *27*, 6193–6201.
- [214] S. K. Schneider, P. Roembke, G. R. Julius, C. Loschen, H. G. Raubenheimer, G. Frenking, W. A. Herrmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2973–2977.
- [215] S. K. Schneider, G. R. Julius, C. Loschen, H. G. Raubenheimer, G. Frenking, W. A. Herrmann, *Dalton Trans.* **2006**, 1226–1233.
- [216] Y. Han, H. V. Huynh, G. K. Tan, *Organometallics* **2007**, *26*, 6581–6585.
- [217] O. Schuster, H. G. Raubenheimer, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7997–7999.
- [218] F. Basolo, J. L. Burmeister, A. J. Poe, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1700–1701.
- [219] L. Feng, Doktorarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2010**.
- [220] J. L. Burmeister, N. J. DeStefano, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1698.
- [221] H. Bregman, P. J. Carroll, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 877–884.
- [222] D. J. Dumont, L. Jussila, J. Taipale, A. Lymboussaki, T. Mustonen, K. Pajusola, M. Breitman, K. Alitalo, *Science* **1998**, *282*, 946–949.
- [223] E. A. Ober, B. Olofsson, T. Mäkinen, S. W. Jin, W. Shoji, G. Y. Koh, K. Alitalo, D. Y. R. Stainier, *EMBO Rep.* **2004**, *5*, 78–84.
- [224] A. Vacca, M. Bruno, A. Boccarelli, M. Coluccia, D. Ribatti, A. Bergamo, S. Garbisa, L. Sartor, G. Sava, *Br. J. Cancer* **2002**, *86*, 993–998.
- [225] I. Ott, B. Kircher, C. P. Bagowski, D. H. W. Vlecken, E. B. Ott, J. Will, K. Bensdorf, W. S. Sheldrick, R. Gust, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1160–1163.
- [226] I. Ott, X. Qian, Y. Xu, D. H. W. Vlecken, I. J. Marques, D. Kubutat, J. Will, W. S. Sheldrick, P. Jesse, A. Prokop, C. P. Bagowski, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 763–770.
- [227] R. S. Kerbel, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 2039–2049.
- [228] S. Nicoli, M. Presta, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2918–2923.
- [229] S. Nicoli, D. Ribatti, F. Cotelli, M. Presta, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 2927–2931.
- [230] N. Pagano, Doktorarbeit, University of Pennsylvania, **2009**.
- [231] J. E. Macintyre, *Dictionary of organometallic compounds*, Chapman und Hall, London, 2. ed, **1995**.
- [232] S. Fischer, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2009**.
- [233] A. Maerckar, *Org. React.* **1965**, *14*, 270–490.
- [234] G. Wittig, H. Eggers, P. Duffner, *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *619*, 10–27.
- [235] D. R. Anton, R. H. Crabtree, *Organometallics* **1983**, *2*, 621–627.
- [236] N. L. Allinger, J. T. Sprague, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 21–24.
-

- [237] H. Irngartinger, W. R. K. Reibel, *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.* **1981**, *37*, 1724–1728.
- [238] S. Chaffins, M. Brettreich, F. Wudl, *Synthesis* **2002**, *9*, 1191–1194.
- [239] T. L. Underiner, B. Ruggeri, D. E. Gingrich, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 731–745.
- [240] S. Schenone, F. Bondavalli, M. Botta, *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 2495–2516.
- [241] D. Voet, J. G. Voet, A. Maelicke, *Biochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1992**, S. 1237.
- [242] G. Aranda, B. Poiret, *Bioorg. Chem.* **1987**, *15*, 346–357.
- [243] M. S. Cohen, C. Zhang, K. M. Shokat, J. Taunton, *Science* **2005**, *308*, 1318–1321.
- [244] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336.
- [245] S. Lou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1264–1266.
- [246] Y. H. Yang, A. R. Martin, D. L. Nelson, J. Regan, *Heterocycles* **1992**, *34*, 1169–1175.
- [247] S. Petit, Y. Duroc, V. Larue, C. Giglione, C. Leon, C. Soulama, A. Denis, F. Dardel, T. Meinnel, I. Artaud, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 261–275.
- [248] D. E. Gingrich, D. R. Reddy, M. A. Iqbal, J. Singh, L. D. Aimone, T. S. Angeles, M. Albom, S. Yang, M. A. Ator, S. L. Meyer, C. Robinson, B. A. Ruggeri, C. A. Dionne, J. L. Vaught, J. P. Mallamo, R. L. Hudkins, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5375–5388.
- [249] M. Passiniemi, A. M. P. Koskinen, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1774–1783.
- [250] P. Thansandote, C. Gouliaras, M.-O. Turcotte-Savard, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1791–1793.
- [251] R. Heim, S. Lucas, C. M. Grombein, C. Ries, K. E. Schewe, M. Negri, U. Mueller-Vieira, B. Birk, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5064–5074.
- [252] S. P. Mulcahy, E. Meggers in *Top. Organomet. Chem. Bd. 32*, (Hrsg.: G. Jaouen, N. Metzler-Nolte), **2010**, S. 141–153.
- [253] E. Alessio, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4203–4242.
- [254] D. Crespy, K. Landfester, U. S. Schubert, A. Schiller, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6651–6662.
- [255] P. Bradley, C. E. Johnson, R. Eisenberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *4*, 255–257.
- [256] C. G. Riordan, P. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2189–2190.
- [257] D. L. Mohler, D. R. Dain, A. D. Kerekes, W. R. Nadler, T. L. Scott, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 871–874.
- [258] M. Tanaka, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, *J. Photochem. Photobiol. A* **2008**, *197*, 94–100.
- [259] S. Dieckmann, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [260] S. R. Zhu, A. Matilla, J. M. Tercero, V. Vijayaragavan, J. A. Walmsley, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 411–420.

-
- [261] B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200*, 487–516.
- [262] C. Kielbassa, L. Roza, B. Epe, *Carcinogenesis* **1997**, *18*, 811–816.
- [263] P. F. Heelis, S. T. Kim, T. Okamura, A. Sancar, *J. Photochem. Photobiol. B* **1993**, *17*, 219–228.
- [264] C. N. Kraljic, I. and Trumbore, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2547–2550.
- [265] I. Kraljic, S. El Mohsni, *Photochem. Photobiol.* **1978**, *28*, 577–581.
- [266] J. Cadet, T. Douki, J.-L. Ravanat, *Free Radical Biol. Med.* **1978**, *28*, 577–581.
- [267] E. A. Hillard, G. Jaouen, *Organometallics* **2011**, *30*, 20–27.
- [268] E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2442–2448.
- [269] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, Amsterdam, **2003**, S. 609.
- [270] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [271] S. O. Mihigo, W. Mammo, M. Bezabih, K. Andrae-Marobela, B. M. Abegaz, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2464–2473.
- [272] I. A. Mugge, M. J. Burke, M. S. Ralph, D. S. Thomson, A. Hammach, J. A. Kowalski, J. M. Bentzien, *Pat.*, WO2006135826A1, **2006**.
- [273] F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibe, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109–6113.
- [274] X.-F. Zhao, C. Zhang, *Synthesis* **2007**, *4*, 551–557.
- [275] E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070.
- [276] M. Bielawski, D. Aili, B. Olofsson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602–4607.
- [277] R. H. Crabtree, J. M. Quirk, H. Felkin, T. Fillebeenkhan, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1982**, *12*, 407–413.
- [278] X. Wang, L. Truesdale, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648–3649.
- [279] S. Blanck, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2009**.
- [280] H. P. Elsässer, U. Lehr, B. Agricola, H. F. Kern, *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* **1992**, *61*, 295–306.
- [281] I. J. Marques, U. F. Weiss, D. H. Vlecken, C. Nitsche, J. Bakkers, A. K. Lagendijk, I. L. Partecke, C.-D. Heidecke, M. M. Lerch, C. P. Bagowski, *BMC Cancer* **2009**, *9*, 128.
-

Anhang

A. Abkürzungsverzeichnis

Aceton-d_6	deuteriertes Aceton
AGC	Proteinkinasen A, G und C
AgOTf	Silbertriflat
Ala	Alanin
aliph.	aliphatisch
APCI	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionisation</i>
ar	aromatisch
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
Asp	Aspartat
ATP	Adenosintriphosphat
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Boc₂O	Di- <i>tert</i> -butyl-dicarbonat
B(O^{<i>i</i>}Pr)₃	Borsäuretriisopropylester
BSA	<i>Bovine serum albumin</i>
^{<i>n</i>}BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
CAMK	Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinasen
CK1	Casein Kinase
CMGC	CDK, MAPK, GSK und CLK Familie
COD	1,5-Cyclooctadien
COE	Cycloocten
CORM	<i>CO releasing molecule</i>
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylzyklopentadienyl
d	Dublett
DAPK1	<i>Death-associated protein kinase 1</i>
DBCOT	Dibenzo[<i>a,e</i>]cyclooctatetraen
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Doublets
ddd	Dublett von Doublets von Doublets
δ	chemische Verschiebung
DFT	Dichte-Funktional-Theorie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMBA	1,3-Dimethylbarbitursäure

DME	Dimethoxyethan
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-<i>d</i>₆	deuteriertes Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPBS	<i>Dulbecco's Phosphate Buffered Saline</i>
dppz	Dipyrido[2,3- a:2,3-c]phenazin
dq	Dublett von Quartetts
dt	Dublett vom Triplett
EC₅₀	Konzentration der halbmaximalen Wirkung
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFP	<i>enhanced green fluorescent protein</i>
EI	Elektronenstoßionisation
EPR	<i>Electron Paramagnetic Resonance</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et₂O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FCS	<i>fetal calf serum</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
Flt1	<i>Fms-like tyrosine kinase 1</i>
Flt4	<i>Fms-like tyrosine kinase 4</i>
FRET	Förster-Resonanzenergietransfer
FSPE	<i>fluorous solid-phase extraction</i>
FT-IR	Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie
FV	Feinvakuum
Glu	Glutamin
Gly	Glycin
GSK3α	Glycogensynthasekinase 3 α
GTP	Guanosintriphosphat
His	Histidin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hpf	<i>hours post fertilization</i>
HPLC	<i>High Pressure Liquid Chromatographie</i>
HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSA	<i>Human serum albumin</i>
TF	Holo-Transferrin

IC₅₀	Inhibitorkonzentration, bei der die Kinase 50 % ihrer natürlichen Aktivität besitzt
ICR	Imidazolium [<i>trans</i> (bisimidazol)tetrachlororuthenat(III)]
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
ⁱPrMgCl · LiCl	Isopropylmagnesiumchlorid-Lithiumchlorid
IRIM	Imidazolium [<i>trans</i> (bisimidazol)tetrachloroiridat(III)]
ISC	<i>inter system crossing</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
JAK3	Janus Kinase 3
KDR	<i>kinase insert domain receptor</i>
KID	<i>Kinase Insert Domain</i>
konz.	konzentriert
KO^tBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
LD₅₀	letale Dosis, bei der 50% sterben
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
LMCT	<i>Ligand-Metall Charge Transfer</i>
Lys	Lysin
m	Multipllett
MBCOT	Monobenzocyclooctatrien
MBP	<i>Myelin basic protein</i>
<i>m</i>-CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
Me₂Se	Dimethylselen
MeCN	Acetonitril
MeCN-<i>d</i>₃	deutero Acetonitril
MeI	Methyliodid
Me¹⁵NO₂	¹⁵ N-angereichertes Nitromethan
MeOH	Methanol
MLCK	<i>Myosin light-chain kinase</i>
MLCT	<i>Metall-Ligand Charge Transfer</i>
MOMCl	Methoxymethylchlorid
MOPS	3-(<i>N</i> -Morpholino)-Propansulfonsäure
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
NAMI-A	<i>New Anti-tumour Metastasis Inhibitor A</i>
NBD	2,5-Norbornadien
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NH₄OAc	Ammoniumacetat
NHC	<i>N</i> -heterozyklisches Carben
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroskopie

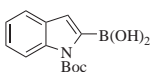
$\tilde{\nu}$	Wellenzahlen
olef.	olefinisch
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program</i>
OTf	Triflat
PACT	Photoaktivierte Chemotherapie
PAK1	<i>p21-activated protein kinase</i>
PBS	<i>phosphate buffered saline</i>
PD	Photodiagnostik
[Pd(PPh₃)₄]	Palladiumtetrakis(triphenylphosphin)
PDT	Photodynamische Therapie
Pen	Penicillin
PGSP2	<i>phosphoglycogen synthase peptide 2</i>
Phe	Phenylalanin
Pim1	Phosphatidylmyo-inositol Mannosid Kinase
PPh₃	Triphenylphosphin
Pro	Prolin
PTT	Photothermische Therapie
PTA	1,3,5-triaza-7-phosphaadamantan
py	Pyridin
q	Quartett
quint	Quintett
RAPTA-C	$\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arene})(\text{PTA})$
RNA	Ribonukleinsäure
ROS	<i>radical oxygen species</i>
RT	Raumtemperatur (20 °C)
RTK	Rezeptortyrosinkinase
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
SDS-PAGE	<i>sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis</i>
STE	Homologe der Hefen STE7, STE11 und STE20 Gene
Strep	Streptomycin
t	Triplett
TBACl	Tetrabutylammoniumchlorid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TBSCl	<i>tert</i> -Butylchlorodimethylsilan
^tBuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy

Tf₂O	Triflatanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
TK	Tyrosinkinasen
TKL	Tyrosinkinasen-ähnlich
tt	Triplett von Triplets
Tyr	Tyrosin
UV	Ultraviolett
UV/Vis	ultraviolett/visuell
Val	Valin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
VEGFR1	<i>vascular endothelial growth factor receptor kinase 1</i>
VEGFR2	<i>vascular endothelial growth factor receptor kinase 2</i>
VEGFR3	<i>vascular endothelial growth factor receptor kinase 3</i>
VitC	Vitamin C, Ascorbinsäure
ZIP	<i>zeta-interacting protein</i>

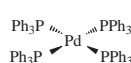
B. Übersicht synthetisierter Verbindungen



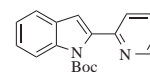
2
(AW0001)



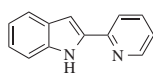
3
(AW0004)



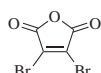
4
(AW0067)



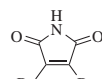
15
(AW0005)



5
(AW0008)



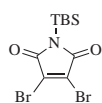
139
(AW0304)



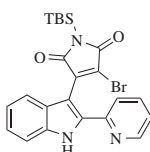
140
(AW0305)



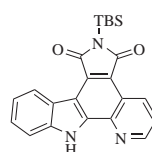
141
(AW0303)



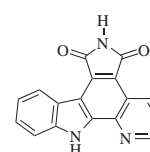
6
(AW0009)



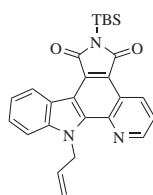
9
(AW0010)



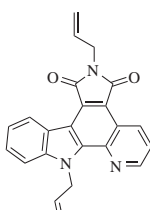
12
(AW0018)



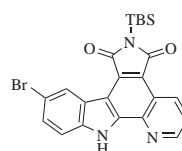
142
(AW0414)



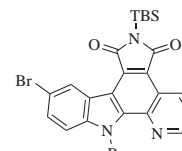
93
(AW0260)



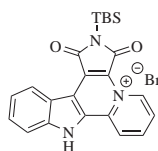
94
(AW0262)



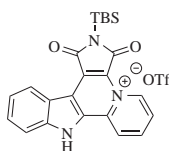
90
(AW0276)



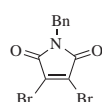
92
(AW0245)



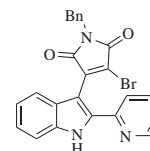
27
(AW0017)



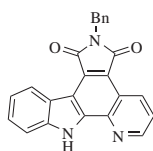
50
(AW0208)



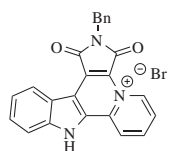
7
(AW0045)



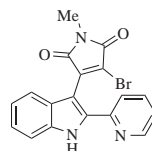
10
(AW0046)



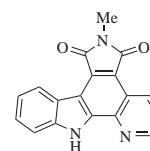
13
(AW0480)



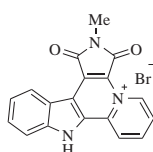
28
(AW0094)



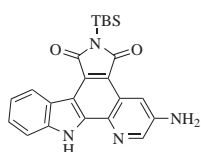
11
(AW0146)



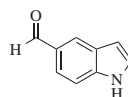
14
(AW0147)


29

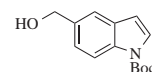
(AW0148)


143

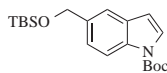
(AW0123)


97

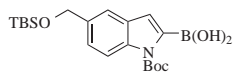
(AW0278)


98

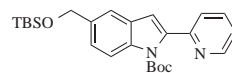
(AW0293)


99

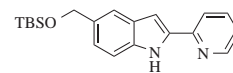
(AW0300)


103

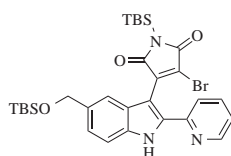
(AW0309)


145

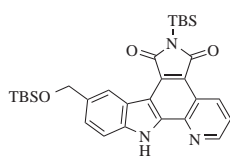
(AW0310)


105

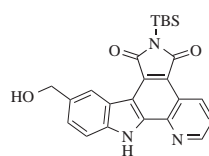
(AW0311)


109

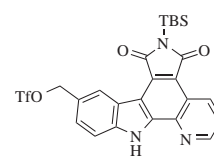
(AW0312)


113

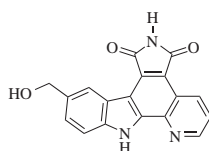
(AW0313)


91

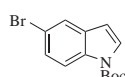
(AW0334)


146

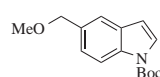
(AW0374)


147

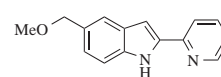
(AW0432)


95

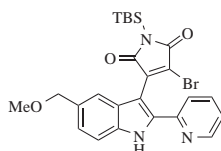
(AW0360)


96

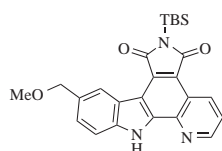
(AW0375)


104

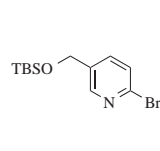
(AW0384)


108

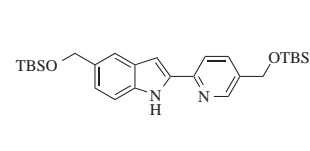
(AW0385)


112

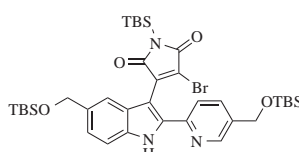
(AW0386)


100

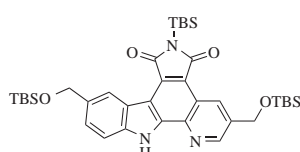
(AW0407)


106

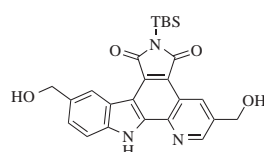
(AW0413)


110

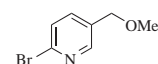
(AW0417)


114

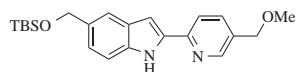
(AW0418)


116

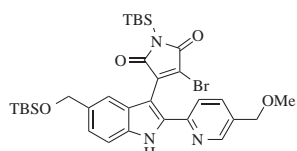
(AW0421)


101

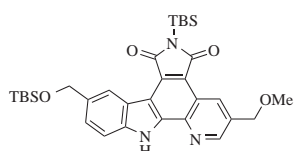
(AW0431)


107

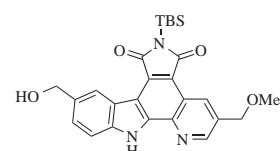
(AW0434)


111

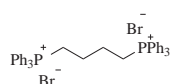
(AW0442)


115

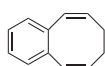
(AW0443)


117

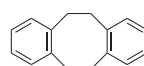
(AW0444)


68

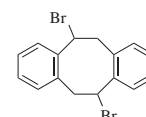
(AW0481)


69

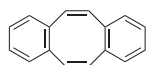
(AW0211)


74

(AW0249)


75

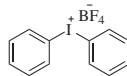
(AW0250)



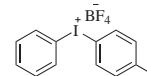
76
(AW0251)



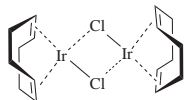
148
(AW0016)



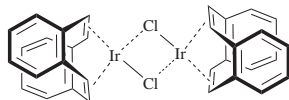
149
(AW0019)



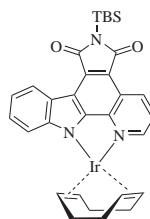
150
(AW0020)



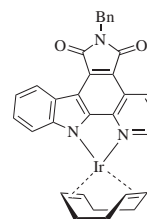
16
(AW0115)



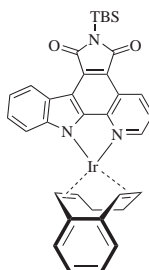
77
(AW0255)



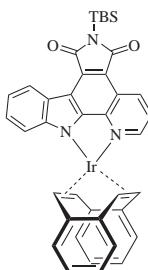
17
(AW0002)



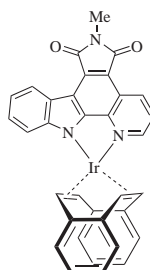
18
(AW0458)



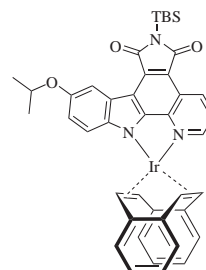
70
(AW0298)



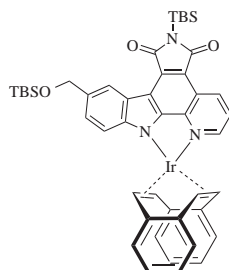
78
(AW0168)



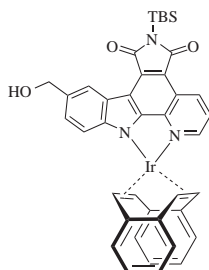
79
(AW0340)



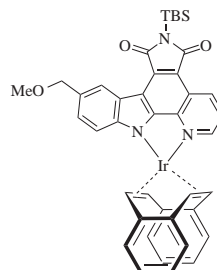
124
(AW0268)



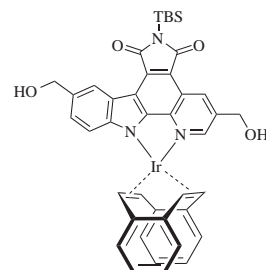
121
(AW0343)



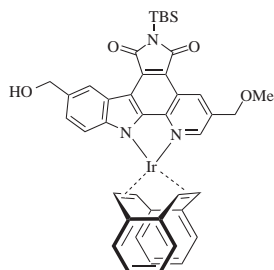
119
(AW0359)



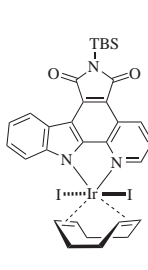
120
(AW0387)



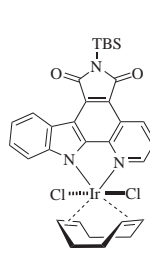
122
(AW0422)



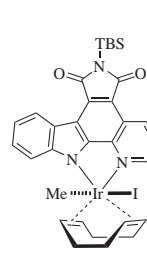
123
(AW0451)



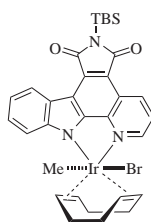
20
(AW0163)



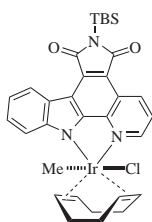
34
(AW0166)



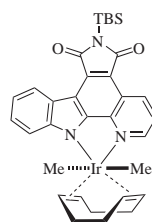
22
(AW0003)


39

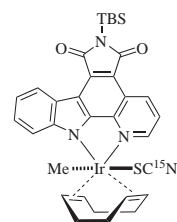
(AW0072)


26

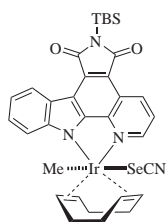
(AW0176)


40

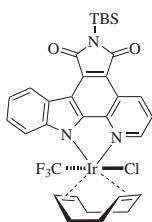
(AW0097)


41

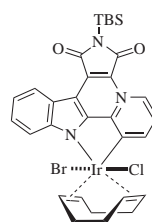
(AW0006)


42

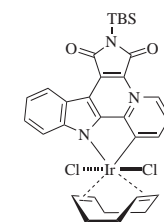
(AW0024)


25

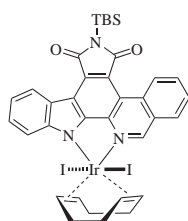
(AW0077)


30

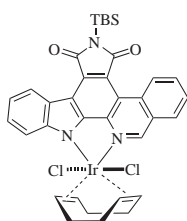
(AW0061a)


51

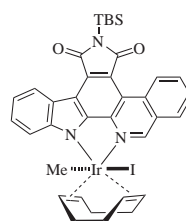
(AW0209)


62

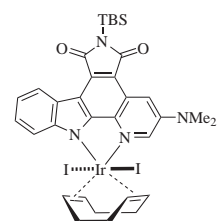
(AW0136a)


153

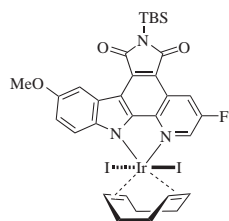
(AW0096)


63

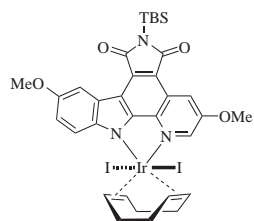
(AW0136b)


56

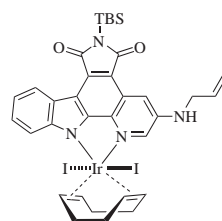
(AW0109)


58

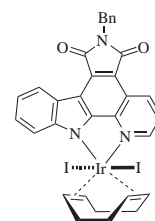
(AW0118)


59

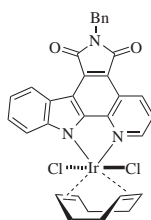
(AW0119)


57

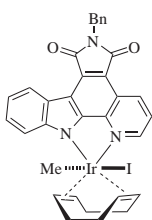
(AW0124)


21

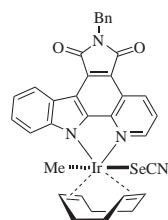
(AW0179)


35

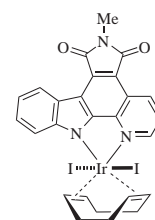
(AW0180)


23

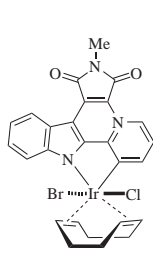
(AW0188)


43

(AW0098)

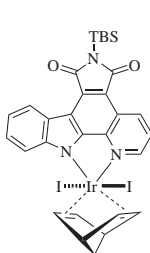

24

(AW0213)



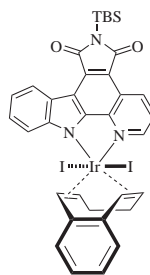
31

(AW0160a)



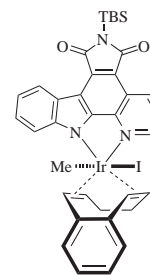
66

(AW0164a)



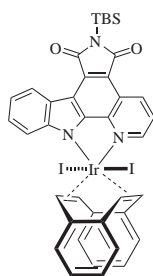
71

(AW0222)



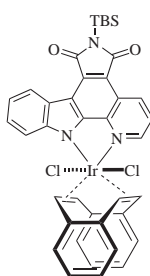
72

(AW0301)



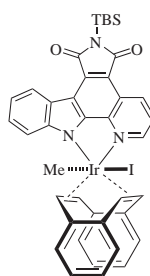
80

(AW0154)



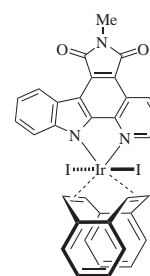
84

(AW0159)



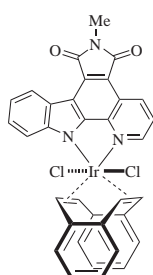
82

(AW0169)



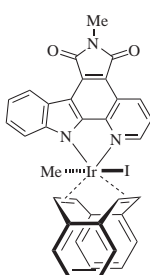
81

(AW0231)



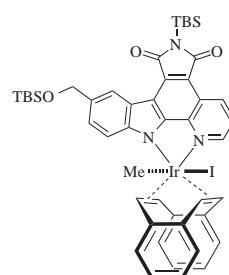
85

(AW0232)



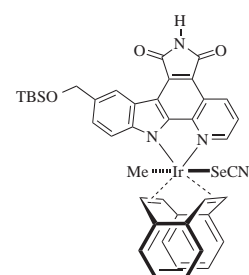
83

(AW0341)



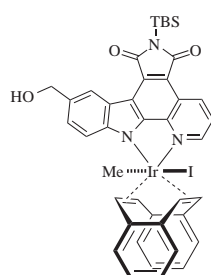
127

(AW0315)



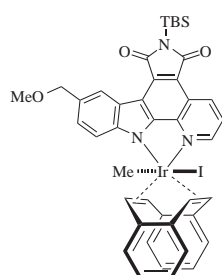
133

(AW0348)



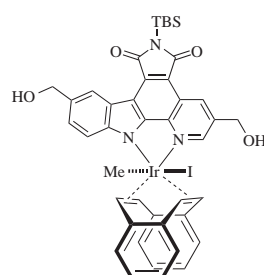
125

(AW0335)



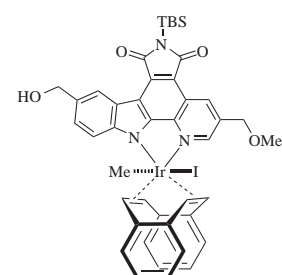
126

(AW0388)



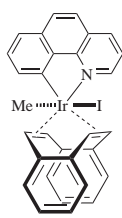
128

(AW0423)



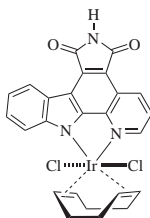
129

(AW0452)



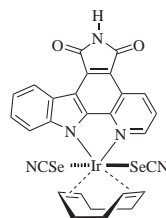
156

(AW0474)



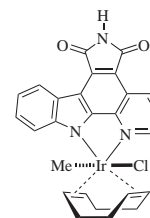
37

(AW0068)



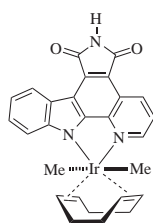
38

(AW0106)

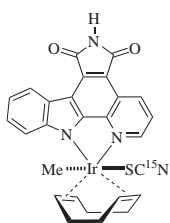


1

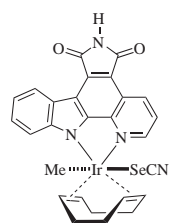
(AW0182)


44

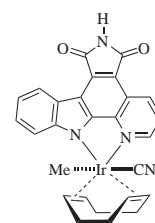
(AW0101)


45

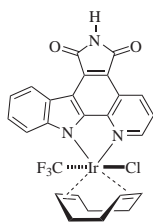
(AW0007)


46

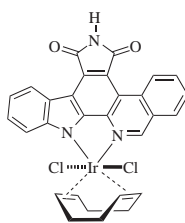
(AW0025)


47

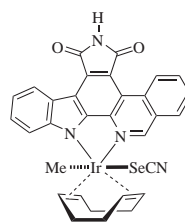
(AW0056)


48

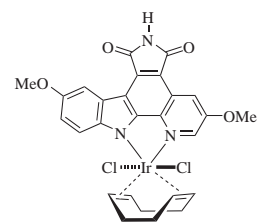
(AW0078)


64

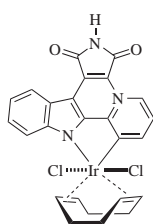
(AW0131)


65

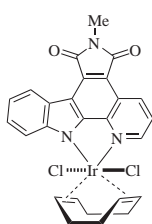
(AW0140)


60

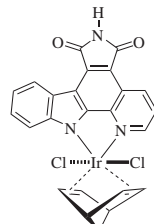
(AW0130)


49

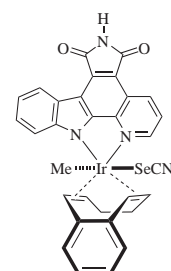
(AW0219)


36

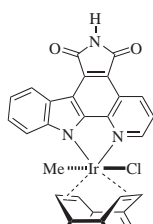
(AW0149)


67

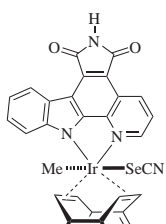
(AW0164b)


73

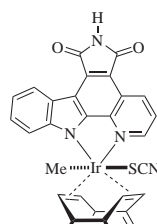
(AW0302)


86

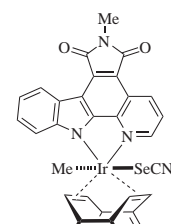
(AW0171)


87

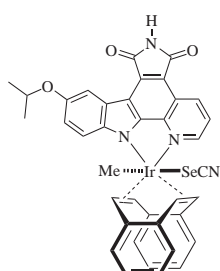
(AW0234)


88

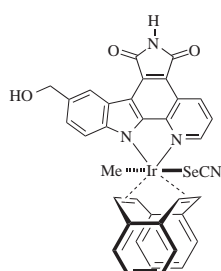
(AW0410)


89

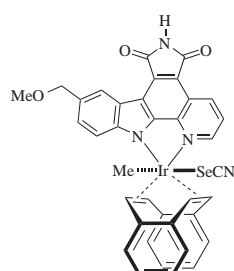
(AW0342)


136

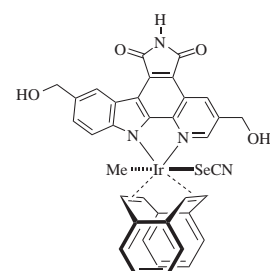
(AW0271)


131

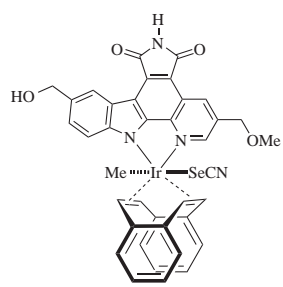
(AW0369)


132

(AW0389)

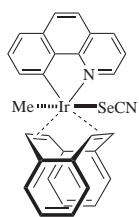

134

(AW0424)



135

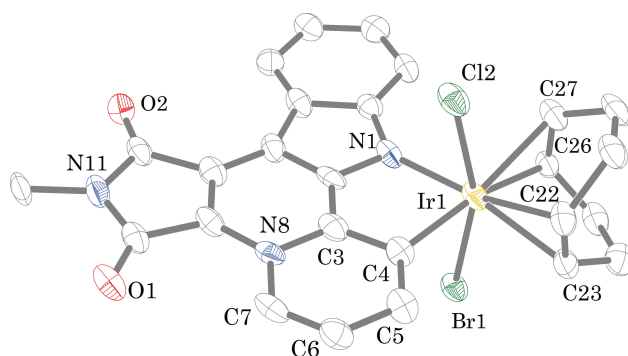
(AW0456)



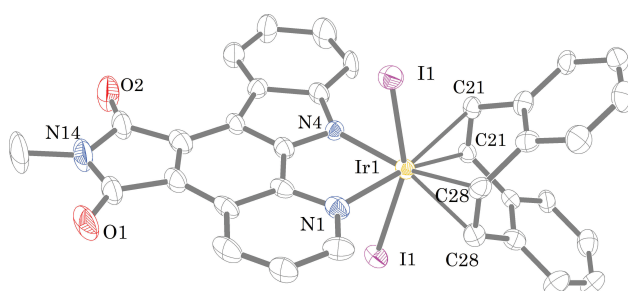
137

(AW0475)

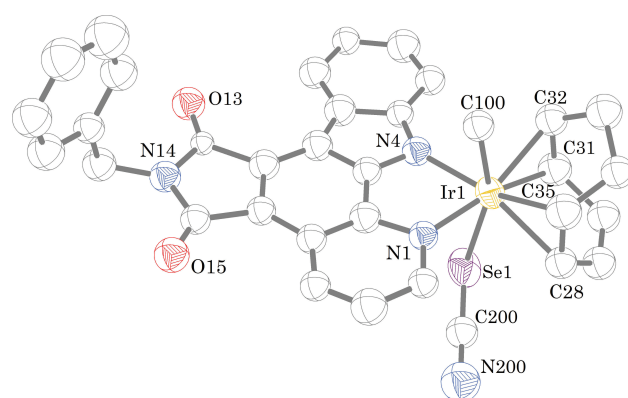
C. Kristallstrukturdaten



Molekülstruktur von Verbindung **157**



Molekülstruktur von Verbindung **81**



Molekülstruktur von Verbindung **43**

Kristallstrukturdaten für Verbindung 157**Tabelle 4** Crystal data and structure refinement for **157**.

Identification code	AW0160-2a
Habitus, color	prism, orange
Crystal size	0.16 mm × 0.10 mm × 0.05 mm
Crystal system	Triclinic
Space group	$P\bar{1}$ Z = 2
Unit cell dimensions	a = 7.8256(6) Å α = 76.485(6)° b = 8.3150(6) Å β = 84.934(7)° c = 17.7388(15) Å γ = 85.192(6)°
Volume	1115.53(15) Å ³
Cell determination	12635 peaks with Θ = 2.4° to 25°
Empirical formula	C ₂₆ H ₂₂ BrClIrN ₃ O ₂
Formula weight	716.03
Density (calculated)	2.132 Mg m ⁻³
Absorption coefficient	7.927 mm ⁻¹
F(000)	688
Data collection:	
Diffractometer type	STOE IPDS2
Wavelength	0.710 73 Å
Temperature	100(2) K
Θ range for data collection	2.37° to 25.00°
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9$, $-9 \leq k \leq 9$, $-21 \leq l \leq 21$
Data collection software	STOE X-Area
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	STOE X-Area
Solution and refinement:	
Reflections collected	11 203
Independent reflections	3927 [R_{int} = 0.0843]
Completeness to Θ = 25.00°	99.9 %
Observed reflections	3086 [$I > 2(I)$]
Reflections used for refinement	3927
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.5553 und 0.3822
Largest diff. peak and hole	3.664 Å ⁻³ und -1.779 Å ⁻³
Solution	direct/difmap
Treatment of hydrogen atoms	geom, NH difmap, constr, NH refall
Programs used	SIR92 (Giacovazzo <i>et al.</i> , 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 (Crystal Impact, 2009) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	3927/0/310
Goodness-of-fit on F ²	0.921
R index (all data)	wR_2 = 0.1010
R index conventional [$I > 2\Sigma(I)$]	R_1 = 0.0437

Tabelle 5 Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for test. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	X	Y	Z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C2	0.584(1)	0.460(9)	0.280(5)	0.029(2)	1
C3	0.432(1)	0.492(1)	0.245(5)	0.032(2)	1
C5	0.260(1)	0.451(1)	0.148(6)	0.032(2)	1
C6	0.134(1)	0.563(1)	0.174(6)	0.037(2)	1
C7	0.156(1)	0.635(1)	0.232(6)	0.034(2)	1
N8	0.308(9)	0.602(8)	0.270(4)	0.028(1)	1
C9	0.344(1)	0.663(1)	0.332(6)	0.031(2)	1
C10	0.229(1)	0.775(1)	0.372(5)	0.031(2)	1
C12	0.481(1)	0.712(1)	0.434(6)	0.031(2)	1
C13	0.496(1)	0.626(1)	0.367(5)	0.031(2)	1
C14	0.630(1)	0.524(1)	0.342(5)	0.030(2)	1
C15	0.797(1)	0.451(1)	0.358(5)	0.031(2)	1
C16	0.914(1)	0.465(1)	0.410(5)	0.035(2)	1
C17	1.068(1)	0.375(1)	0.411(6)	0.037(2)	1
C18	1.105(1)	0.267(1)	0.361(5)	0.035(2)	1
C19	0.993(1)	0.252(1)	0.308(5)	0.032(2)	1
C20	0.839(1)	0.344(1)	0.305(5)	0.028(1)	1
C21	0.262(1)	0.902(1)	0.486(6)	0.038(2)	1
C22	0.489(1)	0.101(1)	0.112(6)	0.036(2)	1
C23	0.579(1)	0.212(1)	0.057(5)	0.033(2)	1
C24	0.738(1)	0.164(1)	0.009(6)	0.039(2)	1
C25	0.907(1)	0.182(1)	0.044(6)	0.040(2)	1
C26	0.896(1)	0.157(1)	0.130(5)	0.030(1)	1
C27	0.821(1)	0.026(1)	0.182(6)	0.038(2)	1
C28	0.745(1)	−0.111(1)	0.156(6)	0.040(2)	1
C29	0.558(1)	−0.083(1)	0.139(6)	0.040(2)	1
N1	0.707(9)	0.355(8)	0.257(4)	0.031(1)	1
C4	0.408(1)	0.413(1)	0.184(5)	0.029(1)	1
N11	0.321(1)	0.795(9)	0.432(5)	0.035(1)	1
O1	0.088(8)	0.839(7)	0.356(4)	0.038(1)	1
O2	0.586(8)	0.707(8)	0.481(4)	0.037(1)	1
Br1	0.729(1)	0.514(1)	0.082(7)	0.032(5)	0.571(8)
Br2	0.498(1)	0.067(1)	0.285(9)	0.037(6)	0.429(8)
Cl1	0.729(1)	0.514(1)	0.082(7)	0.032(5)	0.429(8)
Cl2	0.498(1)	0.067(1)	0.285(9)	0.037(6)	0.571(8)
Ir1	0.626(5)	0.256(4)	0.171(2)	0.029(14)	1

Kristallstrukturdaten für Verbindung 81**Tabelle 6** Crystal data and structure refinement for **81**.

Identification code	AW0231	
Habitus, color	prism, colourless	
Crystal size	0.45 mm × 0.24 mm × 0.02 mm	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /m	Z = 2
Unit cell dimensions	a = 11.9664(11) Å	α = 90°
	b = 13.0301(11) Å	β = 112.889(10)°
	c = 12.3576(12) Å	γ = 90°
Volume	1775.1(3) Å ³	
Cell determination	6476 peaks with Θ = 1.8° to 25°	
Empirical formula	C ₃₆ H ₂₆ Cl ₄ I ₂ IrN ₃ O ₂	
Formula weight	1120.40	
Density (calculated)	2.096 Mg m ^{−3}	
Absorption coefficient	5.839 mm ^{−1}	
F(000)	1060	
Data collection:		
Diffractometer type	STOE IPDS	
Wavelength	0.710 73 Å	
Temperature	193(2) K	
Θ range for data collection	1.79° to 25.00°	
Index ranges	−14 ≤ h ≤ 14, −15 ≤ k ≤ 15, −14 ≤ l ≤ 14	
Data collection software	STOE EXPOSE	
Cell refinement software	STOE CELL	
Data reduction software	STOE INTEGRATE	
Solution and refinement:		
Reflections collected	10 405	
Independent reflections	3279 [R _{int} = 0.0845]	
Completeness to Θ = 25.00°	100 %	
Observed reflections	2308 [I > 2(I)]	
Reflections used for refinement	3279	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.4711 und 0.2888	
Largest diff. peak and hole	1.471 Å ^{−3} und −1.254 Å ^{−3}	
Solution	direct methods	
Treatment of hydrogen atoms	calculated positions, riding model	
Programs used	SIR92 (Giacovazzo <i>et al.</i> , 1993)) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.1 (Crystal Impact, 2009) STOE IPDS Software	
Data / restraints / parameters	3279/0/255	
Goodness-of-fit on F ²	0.898	
R index (all data)	wR ₂ = 0.0907	
R index conventional [I > 2Σ(I)]	R ₁ = 0.0376	

Tabelle 7 Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for test. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	X	Y	Z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C2	0.505(1)	0.25	0.465(0)	0.025(3)	1
C3	0.399(1)	0.25	0.363(1)	0.026(3)	1
C5	0.204(1)	0.25	0.250(1)	0.026(3)	1
C6	0.078(1)	0.25	0.201(2)	0.034(3)	1
C7	0.021(1)	0.25	0.082(1)	0.048(4)	1
C8	0.085(1)	0.25	0.007(1)	0.041(3)	1
C9	0.208(1)	0.25	0.051(1)	0.034(3)	1
C10	0.271(1)	0.25	0.172(1)	0.024(2)	1
C11	0.396(1)	0.25	0.248(1)	0.024(2)	1
C12	0.514(1)	0.25	0.242(1)	0.034(3)	1
C13	0.545(1)	0.25	0.137(1)	0.038(3)	1
C15	0.721(1)	0.25	0.304(1)	0.037(3)	1
C16	0.618(1)	0.25	0.340(1)	0.031(3)	1
C17	0.621(1)	0.25	0.459(1)	0.029(3)	1
C18	0.722(1)	0.25	0.565(2)	0.038(3)	1
C19	0.703(1)	0.25	0.667(1)	0.035(3)	1
C20	0.586(1)	0.25	0.670(1)	0.035(3)	1
C21	0.111(6)	0.197(1)	0.505(1)	0.023(2)	1
C22	0.111(7)	0.138(1)	0.609(1)	0.026(2)	1
C23	0.007(1)	0.087(1)	0.603(1)	0.028(2)	1
C24	0.008(1)	0.035(1)	0.703(1)	0.036(2)	1
C25	0.110(1)	0.034(1)	0.803(1)	0.039(2)	1
C26	0.215(1)	0.084(1)	0.810(1)	0.037(2)	1
C27	0.215(1)	0.136(1)	0.711(1)	0.027(2)	1
C28	0.324(1)	0.196(1)	0.717(1)	0.027(2)	1
C29	0.744(1)	0.25	0.111(2)	0.068(5)	1
C30	0.673(1)	0.009(1)	0.814(2)	0.091(5)	1
N1	0.487(1)	0.25	0.569(1)	0.029(2)	1
N4	0.287(1)	0.25	0.367(1)	0.021(2)	1
N14	0.671(1)	0.25	0.182(1)	0.045(3)	1
O1	0.829(1)	0.25	0.363(1)	0.052(3)	1
O2	0.481(1)	0.25	0.035(1)	0.054(3)	1
Cl1	0.820(1)	0.054(1)	0.880(1)	0.096(1)	1
Cl2	0.586(1)	0.025(1)	0.889(1)	0.121(2)	1
I1	0.332(1)	0.043(1)	0.519(1)	0.031(2)	1
Ir1	0.301(1)	0.25	0.539(1)	0.022(1)	1

Kristallstrukturdaten für Verbindung 43**Tabelle 8** Crystal data and structure refinement for **43**.

Identification code	AW0460		
Habitus, color	prism, yellow		
Crystal size	0.17 mm × 0.08 mm × 0.05 mm		
Crystal system	Monoclinic		
Space group	P2 ₁ /c	Z = 4	
Unit cell dimensions	a = 16.920(5) Å	α = 90°	
	b = 12.178(2) Å	β = 105.58(2)°	
	c = 16.184(4) Å	γ = 90°	
Volume	3212.2(13) Å ³		
Cell determination	7915 peaks with Θ = 2° to 24°		
Empirical formula	C ₃₅ H ₃₀ Cl ₃ IrN ₄ O ₂ Se		
Formula weight	916.14		
Density (calculated)	1.894 Mg m ^{−3}		
Absorption coefficient	5.580 mm ^{−1}		
F(000)	1784		
Data collection:			
Diffractometer type	STOE IPDS 2T		
Wavelength	0.710 73 Å		
Temperature	100(2) K		
Θ range for data collection	2.09° to 21.50°		
Index ranges	−17 ≤ h ≤ 17, −12 ≤ k ≤ 12, −16 ≤ l ≤ 16		
Data collection software	STOE X-AREA		
Cell refinement software	STOE X-AREA		
Data reduction software	STOE X-RED		
Solution and refinement:			
Reflections collected	15 299		
Independent reflections	3698 [R _{int} = 0.3361]		
Completeness to Θ = 21.50°	100 %		
Observed reflections	2356 [I > 2(I)]		
Reflections used for refinement	3698		
Absorption correction	None		
Largest diff. peak and hole	3.159 Å ^{−3}	und	
	−2.528 Å ^{−3}		
Solution	direct methods		
Treatment of hydrogen atoms	calculated positions, constr. ref.		
Programs used	SIR92 (Giacovazzo <i>et al.</i> , 1993))		
	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)		
	DIAMOND 3.2g		
	STOE IPDS Software		
Data / restraints / parameters	3698/38/199		
Goodness-of-fit on F ²	1.160		
R index (all data)	wR ₂ = 0.0369		
R index conventional [I > 2Σ(I)]	R ₁ = 0.1530		

Tabelle 9 Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for test. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	X	Y	Z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C2	0.096(2)	0.057(2)	0.739(2)	0.051(9)	1
C3	0.102(2)	0.172(2)	0.735(2)	0.044(9)	1
C5	0.147(5)	0.334(3)	0.765(2)	0.041(8)	1
C6	0.186(2)	0.433(2)	0.798(2)	0.052(9)	1
C7	0.167(2)	0.533(3)	0.755(2)	0.067(9)	1
C8	0.105(1)	0.539(3)	0.678(2)	0.047(9)	1
C9	0.066(2)	0.441(2)	0.645(2)	0.059(11)	1
C10	0.088(2)	0.340(2)	0.685(2)	0.057(10)	1
C11	0.057(1)	0.235(3)	0.667(2)	0.051(10)	1
C12	−0.003(1)	0.174(2)	0.606(2)	0.050(10)	1
C13	−0.069(2)	0.215(3)	0.528(2)	0.030(7)	1
C15	−0.080(2)	0.021(3)	0.539(2)	0.046(9)	1
C16	−0.008(2)	0.060(2)	0.611(2)	0.044(9)	1
C17	0.038(2)	−0.005(3)	0.679(2)	0.045(9)	1
C18	0.041(2)	−0.112(3)	0.689(2)	0.046(9)	1
C19	0.090(2)	−0.156(4)	0.757(3)	0.066(12)	1
C20	0.144(2)	−0.096(3)	0.819(2)	0.045(9)	1
C21	−0.190(2)	0.120(4)	0.424(2)	0.059(10)	1
C22	−0.261(1)	0.103(2)	0.468(2)	0.047(9)	1
C23	−0.273(1)	0.174(2)	0.531(2)	0.067(12)	1
C24	−0.338(1)	0.158(2)	0.567(2)	0.093(16)	1
C25	−0.393(1)	0.072(3)	0.539(2)	0.084(14)	1
C26	−0.381(1)	0.001(2)	0.476(2)	0.070(13)	1
C27	−0.316(1)	0.016(2)	0.441(2)	0.066(12)	1
C28	0.309(2)	0.000(4)	0.969(2)	0.052(10)	1
C29	0.396(2)	0.062(4)	0.991(3)	0.060(11)	1
C30	0.401(2)	0.169(4)	1.000(3)	0.060(11)	1
C31	0.326(2)	0.243(4)	0.953(3)	0.064(11)	1
C32	0.253(2)	0.265(4)	0.989(2)	0.055(10)	1
C33	0.262(3)	0.229(4)	1.078(3)	0.068(12)	1
C34	0.276(2)	0.096(3)	1.089(2)	0.054(10)	1
C35	0.246(3)	0.031(4)	1.010(3)	0.065(12)	1
C100	0.111(2)	0.145(3)	0.939(2)	0.048(9)	1
C200	0.319(2)	−0.034(4)	0.779(3)	0.056(10)	1
C300	−0.557(5)	−0.234(8)	0.212(5)	0.15(3)	1
N1	0.147(2)	0.013(3)	0.816(2)	0.043(7)	1
N4	0.155(2)	0.230(3)	0.794(2)	0.046(7)	1
N14	−0.111(2)	0.120(3)	0.494(2)	0.051(8)	1
N200	0.317(2)	−0.145(4)	0.778(3)	0.083(11)	1
O13	−0.087(2)	0.309(2)	0.506(2)	0.060(7)	1
O15	−0.107(2)	−0.071(2)	0.521(2)	0.061(7)	1
Se1	0.313(1)	0.105(1)	0.787(1)	0.073(2)	1

C. Kristallstrukturdaten

Ir1	0.220(0)	0.128(1)	0.893(1)	0.055(1)	1
Cl1	−0.504(1)	−0.136(3)	0.285(1)	0.203(2)	1
Cl2	−0.465(2)	−0.334(2)	0.220(2)	0.198(12)	1
Cl3	−0.576(2)	−0.194(3)	0.116(1)	0.180(11)	1

D. Screening-Ergebnisse

Tabelle 10 Screening-Ergebnisse der Verbindungen **158**, **37**, **86** und **87**. Angegeben sind die Restaktivitäten der getesteten Kinasen (in %) bei angegebener Konzentration der Verbindungen.

Kinase	Komplex 158 (1 μ M)	Komplex 37 (0.1 μ M)	Komplex 86 (1 μ M)	Komplex 87 (0.1 μ M)	Komplex 87 (0.3 μ M)
Abl(h)	98	103	92	109	109
Abl (H396P) (h)	–	–	–	110	106
Abl (M351T)(h)	–	–	–	99	109
Abl (Q252H) (h)	–	–	–	107	97
Abl(T315I)(h)	–	–	–	110	115
Abl(Y253F)(h)	–	–	–	109	103
ACK1(h)	65	95	82	96	87
ALK(h)	109	110	157	95	84
ALK4(h)	116	92	92	92	84
Arg(h)	87	89	81	102	91
AMPK α 1(h)	–	–	–	96	83
AMPK α 2(h)	–	–	–	97	78
ARK5(h)	38	88	85	96	89
ASK1(h)	103	101	100	97	95
Aurora-A(h)	74	58	45	89	64
Aurora-B(h)	–	90	21	77	49
Axl(h)	83	98	70	89	71
Bmx(h)	86	97	55	84	59
BRK(h)	106	104	95	96	89
BrSK1(h)	86	94	75	89	76
BrSK2(h)	51	90	77	96	87
BTK(h)	62	102	60	82	59
BTK(R28H)(h)	102	104	97	102	104
CaMKI(h)	15	79	84	81	80
CaMKII β (h)	22	88	72	90	64
CaMKII γ (h)	80	96	95	72	33
CaMKI δ (h)	21	89	67	90	82
CaMKII δ (h)	94	102	102	80	47
CaMKIV(h)	–	–	–	94	86
CDK1/cyclinB(h)	98	100	90	97	93
CDK2/cyclinA(h)	77	102	90	103	90
CDK2/cyclinE(h)	78	99	76	90	75
CDK3/cyclinE(h)	112	92	79	99	93
CDK5/p25(h)	115	92	87	98	91

CDK5/p35(h)	55	107	95	104	97
CDK6/cyclinD3(h)	–	99	82	94	90
CDK7/cyclinH/MAT1(h)	68	93	105	104	98
CDK9/cyclin T1(h)	79	98	87	95	89
CHK1(h)	64	89	92	98	95
CHK2(h)	80	89	66	87	79
CHK2(I157T)(h)	–	–	–	101	104
CHK2(R145W)(h)	–	–	–	98	94
CK1 γ 1(h)	84	83	39	92	91
CK1 γ 2(h)	82	73	47	98	92
CK1 γ 3(h)	104	99	26	113	106
CK1 δ (h)	83	81	78	94	89
CK2(h)	94	94	91	105	107
CK2 α 2(h)	112	107	103	93	97
CLK2(h)	41	99	62	90	86
CLK3(h)	98	96	81	95	86
cKit(h)	82	95	94	95	104
cKit(D816V)(h)	–	–	–	104	97
cKit(D816H)(h)	–	–	–	93	80
cKit(V560G)(h)	–	–	–	85	66
cKit(V654A)(h)	–	–	–	92	86
CSK(h)	109	98	103	98	101
c-RAF(h)	106	102	96	86	90
cSRC(h)	83	102	107	100	83
DAPK1(h)	83	100	94	81	76
DAPK2(h)	84	91	74	93	96
DCAMKL2(h)	93	112	81	112	104
DDR2(h)	83	107	103	112	114
DMPK(h)	110	100	97	102	92
DRAK1(h)	53	104	40	109	104
DYRK2(h)	110	99	92	107	101
eEF-2K(h)	111	102	102	96	94
EGFR(h)	104	115	97	80	95
EGFR(L858R)(h)	–	–	–	99	81
EGFR(L861Q)(h)	–	–	–	96	81
EGFR(T790M)(h)	–	–	–	99	91
EGFR(T790M,L858R)(h)	–	–	–	84	68
EphA1(h)	96	101	110	101	100
EphA2(h)	98	102	94	102	99
EphA3(h)	114	105	109	104	98
EphA4(h)	111	104	96	104	92
EphA5(h)	133	104	104	102	101
EphA7(h)	107	85	93	101	92
EphA8(h)	129	111	107	110	107
EphB2(h)	114	112	161	88	84
EphB1(h)	81	100	143	124	93
EphB3(h)	97	84	101	98	95

EphB4(h)	105	107	129	101	93
ErbB4(h)	101	105	99	95	87
FAK(h)	78	96	85	99	95
Fer(h)	61	79	89	88	74
Fes(h)	69	94	89	95	86
FGFR1(h)	18	55	42	54	33
FGFR1(V561M)(h)	–	–	–	82	47
FGFR2(h)	65	96	87	75	53
FGFR2(N549H)(h)	–	–	–	84	61
FGFR3(h)	72	95	79	75	41
FGFR4(h)	79	110	92	87	74
Fgr(h)	78	98	85	102	80
Flt1(h)	8	62	53	44	12
Flt3(D835Y)(h)	–	–	–	64	30
Flt3(h)	11	53	61	95	26
Flt4(h)	1	32	-1	28	6
Fms(h)	47	101	87	87	82
Fms(Y969C)(h)	–	–	–	105	100
Fyn(h)	75	94	82	64	98
GCK(h)	101	107	82	99	92
GRK5(h)	103	113	100	101	93
GRK6(h)	96	109	96	95	95
GRK7(h)	93	92	85	105	100
GSK3 α (h)	-3	30	8	64	23
GSK3 β (h)	7	48	30	67	32
Haspin(h)	65	96	80	104	80
Hck(h)	36	92	58	92	77
Hck(h), activated	–	92	90	102	90
HIPK1(h)	31	84	83	142	107
HIPK2(h)	22	92	86	92	72
HIPK3(h)	51	93	99	98	91
IGF-1R(h)	88	103	113	95	76
IGF-1R(h), activated	90	84	82	91	86
IKK α (h)	112	94	92	94	85
IKK β (h)	91	97	93	99	95
IR(h)	91	103	109	117	105
IR(h), activated	93	93	84	82	77
IRR(h)	58	104	93	100	109
IRAK1(h)	88	102	98	100	94
IRAK4(h)	97	109	101	95	98
Itk(h)	88	102	87	100	99
JAK2(h)	78	100	102	126	131
JAK3(h)	79	112	37	98	97
JNK1 α 1(h)	95	98	98	99	98
JNK2 α 2(h)	93	113	104	92	92
JNK3(h)	70	101	80	71	64
KDR(h)	22	95	45	70	56

Lck(h)	73	100	90	117	92
Lck(h), activated	–	90	83	121	95
LIMK1(h)	93	97	97	120	111
LKB1(h)	104	95	98	101	105
LOK(h)	89	95	104	97	89
Lyn(h)	63	96	79	99	79
MAPK1(h)	87	101	88	105	97
MAPK2(h)	100	108	90	103	95
MAPKAP-K2(h)	98	106	85	89	91
MAPKAP-K3(h)	114	104	87	91	95
MEK1(h)	104	76	66	106	99
MARK1(h)	86	76	66	91	96
MELK(h)	31	95	78	83	55
Mer(h)	33	90	95	102	97
Met(h)	98	105	129	81	76
Met(D1246H)(h)	–	–	–	123	116
Met(D1246N)(h)	–	–	–	116	112
Met(M1268T)(h)	–	–	–	114	113
Met(Y1248C)(h)	–	–	–	114	101
Met(Y1248D)(h)	–	–	–	122	120
Met(Y1248H)(h)	–	–	–	114	101
MINK(h)	80	90	88	102	99
MKK6(h)	115	103	101	93	86
MKK7 β (h)	61	11	68	111	105
MLCK(h)	16	80	69	94	83
MLK1(h)	61	101	107	105	98
Mnk2(h)	71	80	83	99	86
MRCK α (h)	87	100	106	103	99
MRCK β (h)	74	103	104	99	97
MSK1(h)	32	94	98	94	86
MSK2(h)	27	92	69	100	85
MSSK1(h)	78	97	62	101	94
MST1(h)	61	91	66	94	83
MST2(h)	45	113	55	97	80
MST3(h)	87	102	77	97	81
mTOR(h)	102	117	99	115	107
mTOR/FKBP12(h)	109	104	96	97	80
MuSK(h)	104	101	102	106	105
NEK2(h)	104	105	104	95	95
NEK3(h)	96	88	83	96	93
NEK6(h)	88	99	85	100	94
NEK7(h)	102	91	86	99	97
NEK11(h)	80	91	39	99	92
NLK(h)	97	99	89	101	89
p70S6K(h)	60	85	61	136	122
PAK2(h)	56	95	87	95	85
PAK4(h)	101	100	90	102	93

PAK3(h)	–	119	38	389	297
PAK5(h)	86	91	53	91	74
PAK6(h)	87	78	55	102	92
PAR-1B α (h)	63	87	65	90	147
PASK(h)	91	106	56	92	81
PDGFR α (h)	114	115	131	99	99
PDGFR α (D842V)(h)	–	–	–	98	93
PDGFR α (V561D)(h)	–	–	–	100	96
PDGFR β (h)	106	108	120	95	99
PDK1(h)	81	91	80	90	77
PhK γ 2(h)	97	101	84	94	88
Pim-1(h)	1	34	9	29	10
Pim-2(h)	10	74	40	91	76
Pim-3(h)	25	88	69	102	92
PKA(h)	85	96	80	115	85
PKB α (h)	96	93	87	92	82
PKB β (h)	77	102	72	105	80
PKB γ (h)	80	91	70	96	88
PKC α (h)	78	93	93	95	81
PKC β I(h)	55	105	109	97	88
PKC β II(h)	59	98	89	99	87
PKC γ (h)	77	98	89	98	90
PKC δ (h)	62	93	79	99	94
PKC ε (h)	71	104	96	106	99
PKC η (h)	104	104	95	100	95
PKC ι (h)	77	89	93	98	92
PKC μ (h)	88	95	105	95	89
PKC θ (h)	37	96	106	99	89
PKC ζ (h)	107	106	92	93	96
PKD2(h)	101	103	89	99	95
PKG1 α (h)	48	102	74	126	125
PKG1 β (h)	60	103	69	102	88
Plk1(h)	103	101	92	101	107
Plk3(h)	106	108	89	98	97
PRAK(h)	77	69	32	85	65
PRK2(h)	52	96	90	99	94
PrKX(h)	82	95	89	103	91
PTK5(h)	77	100	78	98	90
Pyk2(h)	65	96	93	96	90
Ret(h)	23	78	46	71	40
Ret (V804L)(h)	–	–	–	99	82
Ret(V804M)(h)	–	–	–	96	74
RIPK2(h)	94	103	95	97	99
ROCK-I(h)	100	97	96	96	89
ROCK-II(h)	102	99	103	105	102
Ron(h)	72	100	82	100	89
Ros(h)	95	103	78	87	91

D. Screening-Ergebnisse

Rse(h)	74	124	89	91	84
Rsk1(h)	26	89	47	85	57
Rsk2(h)	57	109	70	102	71
Rsk3(h)	48	113	90	101	84
Rsk4(h)	45	103	63	97	90
SAPK2a(h)	112	114	103	96	88
SAPK2a(T106M)(h)	–	–	–	100	96
SAPK2b(h)	96	105	95	95	93
SAPK3(h)	115	106	96	97	89
SAPK4(h)	106	97	91	95	88
SGK(h)	25	104	71	101	88
SGK2(h)	40	95	69	–	–
SGK3(h)	59	107	85	112	102
SIK(h)	69	110	89	102	99
Snk(h)	95	95	98	102	96
Src(1-530)(h)	–	–	–	97	82
Src(T341M)(h)	–	–	–	85	52
SRPK1(h)	85	107	66	89	94
SRPK2(h)	99	99	69	98	94
STK33(h)	93	103	93	104	91
Syk(h)	92	90	86	95	79
TAK1(h)	107	105	99	102	93
TAO1(h)	113	107	95	101	98
TAO2(h)	96	95	86	95	88
TAO3(h)	94	98	74	103	93
TBK1(h)	48	89	40	91	64
Tec(h), activated	63	102	64	109	94
Tie2(h)	111	108	90	100	90
Tie2(R849W)(h)	–	–	–	89	87
Tie2(Y897S)(h)	–	–	–	77	88
TLK2(h)	110	101	92	101	91
TrkA(h)	27	73	52	89	64
TrkB(h)	51	115	90	95	99
TSSK1(h)	74	102	97	94	89
TSSK2(h)	95	102	96	96	87
Txk(h)	79	114	48	92	78
ULK2(h)	99	97	96	98	91
ULK3(h)	103	97	92	98	95
WNK2(h)	80	87	86	101	91
WNK3(h)	90	100	92	97	90
VRK2(h)	106	106	109	92	82
Yes(h)	79	106	77	101	86
ZAP-70(h)	131	109	112	102	98
ZIPK(h)	74	108	76	92	84

E. Wissenschaftlicher Werdegang

Alexander Wilbuer

Dr. rer. nat.

Persönliche Daten

Geburtsdatum und -ort	21. Juli 1982 in Lüdinghausen
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Promotion

05/2012–11/2008	Philipps-Universität Marburg „Entwicklung eines bifunktionalen Wirkstoffs: Antiangiogenese trifft Photozytotoxizität“, Betreuer: Prof. Dr. Eric Meggers
-----------------	--

Forschungsaufenthalt

09/2011–06/2011	Wistar Institute of Anatomy and Biology, Philadelphia, USA Projekt: „Cocrystallisation of a VEGFR Kinase Inhibitor with Flt1“, Betreuer: Prof. Dr. Ronen Marmorstein und Dr. Jasna Maksimoska, gefördert durch ein DAAD Kurzzeitstipendium
-----------------	---

Diplomarbeit

09/2008–04/2008	Philipps-Universität Marburg “Synthese von oktaedrischen Iridiumkomplexen als Kinaseinhibitoren mit Hilfe von Oxidativer Addition“, Betreuer: Prof. Dr. Eric Meggers
-----------------	---

Studium

09/2008–10/2003	Philipps-Universität Marburg Chemie Grund- und Hauptstudium
-----------------	--

An den
Vorsitzenden des Prüfungsausschusses für Promotionsverfahren in Chemie
Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße
D-35032 Marburg

E r k l ä r u n g

gemäß §10 Abs. c der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fachbereiche und des
Medizinischen Fachbereichs

Ich versichere, dass ich die beiliegende Dissertation mit dem Titel:

Entwicklung eines bifunktionalen Wirkstoffs:
Antiangiogenese trifft Photozytotoxizität

selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen
und Hilfsmittel verwendet habe.

Marburg, 9. Mai 2012

(Alexander Wilbuer)